

Aus dem Institut für klinische Pharmakologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kewitz

GLYKOSIDKONZENTRATION IN
MYOKARD UND PLASMA VON PATIENTEN
UNTER DIGOXINLANGZEITBEHANDLUNG

Inaugural—Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christian Havestadt

Berlin

1984

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Aus dem Institut für klinische Pharmakologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kewitz

Glykosidkonzentrationen in Myokard und Plasma von Patienten
unter Digoxinlangzeitbehandlung

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Christian Havestadt
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. N. Rietbrock

Korreferent: Prof. Dr. med. K. P. Schüren

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9.8.1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
2. Patienten und Methode	
2.1. Patienten	6
2.2. Blutabnahme und Glykosidbestimmung	9
2.3. Gewinnung und Verarbeitung der Myokardproben	10
3. Ergebnisse	
3.1. Beziehung zwischen Digoxinkonzentrationen in Myokard und Plasma	13
3.2. Digoxinspiegel und EKG-Befunde	17
3.3. Digoxinspiegel und histologische Befunde	19
3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
4. Diskussion	22
5. Zusammenfassung	34
6. Anhang (Myokard-Plasma-Relationen und Einzelbefunde)	36
7. Literaturverzeichnis	74

1. Einleitung

Die herzwirksamen Glykoside entziehen sich aufgrund ihrer äußerst niedrigen Konzentrationen im Organismus konventionellen chemisch-physikalischen Nachweismethoden. Seit Mitte der 50er Jahre sind Untersuchungen mit radioaktiv markierten Glykosiden an Tier und Mensch vorgenommen worden (11, 12, 28, 29), die sich für einen allgemeinen diagnostischen Einsatz allerdings nicht eignen. Mit der Erzeugung von Antikörpern gegen kovalent an Albumin gekoppeltes Digoxin bei Kaninchen, die Butler (5) in der zweiten Hälfte der 60er Jahre gelang, wurde der Weg geöffnet für entsprechende radioimmunologische Bestimmungen, wie sie erstmals von Smith et al. (35) 1969 durchgeführt und beschrieben wurden. Hiermit waren wesentliche Voraussetzungen dafür geschaffen, inzwischen kommerziell erhältliche Kits von ausreichender Sensitivität herzustellen, die die Bestimmung von Plasmaglykosidkonzentrationen in breitem klinischen Einsatz ermöglichen. Für Digoxin ergeben sich dabei in bezug auf seine Metaboliten keine Komplikationen, da dieses Glykosid im menschlichen Stoffwechsel kaum biotransformiert wird (13). Allerdings ist die interindividuelle Schwankungsbreite der Plasmaglykosidkonzentrationen außerordentlich hoch (32) und läßt sich nur begrenzt aus solchen determinierenden Faktoren wie Dosis, Körpergewicht, Alter und Funktionszustand der Nieren erklären (31). Nach Rietbrock (32, 33, 34) überschneiden sich die Konzentrationsbereiche, bei denen therapeutische und toxische Wirkungen auftreten, weitgehend und führen bei Digoxinkonzentrationen im Plasma von 1,5 ng/ml in 4%, bei 1,5 - 2 ng/ml in 16%, bei 2 - 2,5 ng/ml in 48% und bei mehr als 3 ng/ml in 93% zu Vergiftungserscheinungen. Daher ist für die Beurteilung einer optimalen Glykosidtherapie die Messung der Plasmakonzentration ein wichtiges Hilfsmittel, jedoch bleibt die Erhebung weiterer Parameter unerläßlich.

Darüber hinaus bedarf das Schicksal der Herzglykoside im Organismus - ihre Verteilung in den Geweben und die Faktoren ihrer Veränderbarkeit dort - weiterer Aufklärung.

Der Zweck dieser Untersuchung ist es, die Digoxinkonzentration in seinem Zielorgan, dem Herzen, unter Invivo-Bedingungen mit einer Methode zu bestimmen, die die radioimmunologische Verfahrensweise für Gewebeproben nutzbar macht und reproduzierbare Ergebnisse liefert. Eine Minimalvoraussetzung ist die konstante Digoxinapplikation unter Einhalten einer Mindestdauer und gleichgroßer Zeitintervalle zur letzten Gabe (26) bei normaler Nierenfunktion, um volle Aufsättigung und gleichmäßige Verteilung zu gewährleisten, damit die Beziehung zwischen Myokard- und Plasmadigoxinkonzentration herausgearbeitet werden kann.

Das Ziel der Arbeit ist weiterhin, Biopsieproben aus verschiedenen Myokardarealen pharmakologisch und histologisch zu untersuchen und Gründe für die Variabilität der Gewebedigoxinkonzentration zu eruieren. Ursachen für die Abweichung von den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren, die ähnliche Analyseverfahren benutzt haben, werden diskutiert.

2. Patienten und Methode

2.1. Patienten

Von 34 Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen mußten, wurde bioptisch Myokard von 31 Herzohren und 15 Papillarmuskeln gewonnen. In 12 Fällen wurde zugleich Myokard vom rechten Herzohr und linken Papillarmuskel entnommen.⁺⁾

Das Alter der Patienten lag zwischen 30 und 68 Jahren, die Körpergröße zwischen 157 und 180 cm, das Körpergewicht zwischen 49 und 85 kg und die mittlere Abweichung vom Brocagewicht betrug - 3,3 kg. 15 Patienten waren weiblichen und 19 Patienten männlichen Geschlechts.

Die Patienten wurden in der zufälligen Reihenfolge ihres Operationstermins in die Untersuchung aufgenommen, wobei ausschließlich solche mit gleichbleibender Digoxindosierung im erreichten Steady-State berücksichtigt wurden, bei denen sich dies auch im Nachhinein aus den Krankenakten belegen ließ. 33 Patienten erhielten β -Acetyldigoxin und 1 Patient Digoxin mit gleichbleibender Dosierung über mindestens 6 Wochen bis hin zu Monaten und Jahren in einer durchschnittlichen Höhe von 0,33 (0,2 - 0,4) mg/die. 11 Patienten erhielten Spironolacton (Aldactone^R) in Dosierungen zwischen 100 und 600 (im Mittel 231,82) mg/die.

Der Glykosidbedarf war bei allen Patienten klinisch festgestellt worden. Darüber hinaus wurde bei 32 Patienten präoperativ eine kardiologische Invasivdiagnostik durchgeführt, wobei sich noch nachträglich in 17 Fällen der pathologische Anstieg des Pulmonalarterienmitteldrucks als Zeichen der Linksherzinsuffizienz zahlenmäßig aus den Krankenakten

⁺⁾ Für die Überlassung des Biopsiematerials danke ich der kardiochirurgischen Abteilung des Klinikum Charlottenburg der FU Berlin, Leiter: Prof. Dr. med. E.S. Bücherl

dokumentieren ließ. Bei 16 von 31 Patienten bestand unter der Glykosidmedikation präoperativ eine röntgenologische Myokardinsuffizienz fort. In zwei Fällen lag kein Röntgen-Thoraxorganbefund vor, wobei in einem Falle eher eine primäre Koronarinsuffizienz anzunehmen ist (Nr. 17). Subjektive Herzinsuffizienzerscheinungen waren nur bei 21 Patienten erfragt und vermerkt worden. Mit einer Ausnahme wegen einer Notoperation (Hämoperikard nach diagnostischer Ventrikelpunktion) wurde bei allen Patienten präoperativ Kalium, Natrium, Kreatinin und Harnstoff-N und bei 32 Patienten Calcium im Serum bestimmt. Die Serum-Kaliumwerte lagen sämtlich im Normbereich⁺⁾ , ebenso die -Natriumwerte mit einer einzelnen geringfügigen Unterschreitung um 4 mval/l (Pat. K.E., Nr. 1) bei sonst normaler Elektrolytverteilung. Serum-Calcium wurde in fünf Fällen um dreimal 0,1 und zweimal 0,2 mval/l (Pat. B.C., Nr. 8; Pat. M.X., Nr. 32) geringfügig bei sonst normalwertigen Elektrolyten überschritten. Bei drei Patienten (I.N., Nr. 14; I.K., Nr. 26; X.M., Nr. 27) fand sich eine diskrete Erhöhung des Kreatininwertes um 0,1 bis 0,2 mg% bei deutlich normwertigem Harnstoff-N. In einem Fall (Pat. X.M., Nr. 29) könnte das auf 50 mg% erhöhte Harnstoff-N bei einem Kreatinin an der oberen Grenze des Normbereichs auf eine beginnende renale Insuffizienz hindeuten. (Einzelbefunde siehe Anhang, die Mittelwerte sind in Tab. 2 zusammengefaßt)

⁺⁾ diese Angaben beziehen sich auf die im Klinikum Charlottenburg der FU Berlin durchgeführten Methoden

Tab. 1

Klinische Befunde

Alter	54,08	(30-68)	Jahre	n=34
Größe	167,7	(157-180)	cm	n=34
Gewicht	64,3	(49,0-85,0)	kg	n=34
Abweichung vom Brocagewicht (kg=cm-100)	-3,3	(-22 bis +14)	kg	n=34
Geschlecht	weiblich	44,1 %		n=15
	männlich	55,9 %		n=19

Tab. 2

Laborbefunde

<u>Serum</u>	$\bar{x}$	Streubereich	Normbereich ⁺	
Kalium	4,2	(3,6-5,0) mval/l	(3,4-5,2)	n=33
Natrium	140,3	(130-145) mval/l	(134-145)	n=33
Calzium	4,8	(4,2-5,2) mval/l	(4,2-5,0)	n=32
Kreatinin	1,0	(0,6-1,6) mg %	(0,6-1,3)	n=33
HN	21,8	(12,0-50,0) mg %	(14,0-46,0)	n=33

⁺) diese Angaben beziehen sich auf die im Klinikum Charlottenburg der FUB durchgeführten Methoden

Tab. 3

Indikationen zur Digitalisierung

Mitralklappenvitium	34,3 %	n=11
Aortenklappenvitium	23,5 %	n= 8
Koronarstenosen	23,5 %	n= 8
Aorten- und Mitralvitium	14,7 %	n= 5
Ventrikelseptumdefekt	2,9 %	n= 1
VSD und Trikuspidalvitium	2,9 %	n= 1

2.2 Blutabnahme und Glykosidbestimmung

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Plasmaglykosidkonzentrationen erfolgte 12 bis 16 Stunden nach der letzten Digoxineinnahme vor Narkoseeinleitung und somit vor dem Anschluß an Infusionen und an die Herzlungenmaschine. Es wurden ca. 5 ml Blut in heparinisierte Röhrchen entnommen und eine 1/2 bis 1 Stunde später bei 3000 U/min 10 min zentrifugiert. Die radioimmunologische Bestimmung wurde mit dem Digoxin ^{125}J Radioimmunassay Kit (RianenTM, Solid Phase Assay System) der Fa. New England Nuclear (NEN) im Doppelansatz durchgeführt, die Radioaktivitätszählung erfolgte im Scintillationsspektrometer der Fa. Packard, Modell 5130. Die Genauigkeit des NEN-RIA liegt im gesamten Meßbereich zwischen 0,1 und 0,2 ng/ml, der Variationsquotient beträgt für 0,5 ng/ml 8% und für 4 ng/ml 0,5% (27).

2.3. Gewinnung und Verarbeitung der Myokardproben

Intraoperativ wurden 28 rechte, 1 linkes und 2 fraglich rechte oder linke Herzohren, 14 linke Papillarmuskeln und 1 rechter gewonnen. Die Entnahme der Papillarmuskelpreparate erfolgte vor der Implantation des Klappenersatzes, die der Herzohren nach Lösen der Ligaturen am Ende des unmittelbar kardiochirurgischen Eingriffs. In den einzelnen Fällen ging eine kardioplegische Koronarperfusion von unterschiedlicher Dauer voraus, die bei Entnahme aus beiden Arealen für die Herzohren protahierter war als für die Papillarmuskeln. Das Biopsiematerial wurde ausgewogen und bis zum Zeitpunkt der Bestimmung bei -20°C aufbewahrt. Der Gewichtsverlust betrug nach dem Auftauen bei den Papillarmuskeln durchschnittlich 0,8% und bei den Herzohren durchschnittlich 10,5% und wurde im Einzelfall berücksichtigt.

Nach Entfernung makroskopisch sichtbarer Anteile von Fett- und Bindegewebe wurden Proben von 0,05 bis 0,49 g in 20 ml 96% Äthanol mit einem Ultra-Turrax homogenisiert, 10 min geschüttelt und anschließend mit 3000 U/min zentrifugiert. Diese Extraktion wurde zwei weitere Male mit 10 ml 96% Äthanol wiederholt. 15 ml der Überstände wurden unter strömendem N_2 bis zur Trockenheit eingeengt, die jeweiligen Rückstände in 4 ml Aqua bidest. aufgenommen und zweimal mit 8 ml Petroläther 10 min im Rotationsschüttler gewaschen. Nach anschließender Zentrifugation (10 min mit 3000 U/min) wurden die Petrolätherphasen entfernt und die verbleibenden Wasserphasen dreimal gegen 8 ml Chloroform 10 min ausgeschüttelt und zentrifugiert. Die vereinigten Chloroformphasen wurden unter strömendem N_2 bis zur Trockenheit verdampft und der Rückstand wiederum im ursprünglichen Volumen von 15 ml 96% Äthanol aufgenommen und erneut bis zur Trockenheit eingeengt. Nach Zusetzen einer Mischung

Albuminpuffer⁺⁾ und 96% Äthanol im Verhältnis 9:1 wurde der Digoxingehalt der Lösung radioimmunologisch im Doppelansatz mit dem NEN-RIA bestimmt und jeweils auf 1 g Gewebe (Feuchtgewicht) berechnet.

Bei dieser Methode (19) werden durch den Reinigungsschritt mit Petroläther gewebebedingte Interferenzen, die falsch positive Leerwerte oder falsch erhöhte Digoxinwerte bedingen, ausgeschaltet. Die Überprüfung der Gesamtdigoxinextraktionsrate mit $12\alpha^3\text{H}$ Digoxin erbrachte für die jeweiligen Schritte mit 96% Äthanol beim ersten 87,5%, beim zweiten 5,53% und beim dritten Schritt 0,96%. Im Mittel liegt die Gesamtextraktion bei 93,7%. Da die dritte Extraktion bereits weniger als 1% der zugesetzten Gesamtradioaktivität erbringt, erübrigen sich weitere Wiederholungen.

Ebenfalls mit $12\alpha^3\text{H}$ Digoxin wurde die Wiederfindungsrate bei den weiteren Analyseschritten überprüft. Sie beträgt beim Übergang von der Äthanol- zur Wasserphase ca. 91%, nach Übertritt in die Chloroformphase wieder 96% in etwa gleichbleibend bei der folgenden äthanolischen Phase.

Verluste ergeben sich beim Verwerfen der Petrolätherphase (1,41%), der zweiten Wasserphase (2,16%) sowie durch den nicht extrahierbaren Anteil im Bodensatz der Homogenate. Der Variationsquotient der Methode beträgt 7,2%.

Von 23 Herzohren und 13 Papillarmuskeln konnte zusätzlich Gewebe für eine histologische Untersuchung verarbeitet werden. Diese wurden 24 Stunden in Bouin'scher Lösung bei -4°C fixiert. Die verbleibende Pikrinsäure wurde durch weitere Lagerung über 24 Stunden in 70% Äthanol entfernt. Nach Einbetten in Parafin wurden die Proben mit Hämatoxylin-Eosin und Van Gieson Färbung behandelt. Bei der mikro-

⁺⁾ m/15 Phosphatpuffer nach Sörensen, pH 7,4 mit 0,1% Rinderalbumin

oskopischen Beurteilung⁺) wurden drei Schweregrade fibrotischer oder lipomatöser Veränderungen festgelegt:

- I. fehlende oder minimale morphologische Veränderungen
- II. mittelgradige Fibrose und/oder Lipomatose
- III. schwere Fibrose und/oder Lipomatose

Weiterhin wurde unterschieden, ob es sich bei Grad II und III um fokale Veränderungen (f) oder um diffuse Veränderungen (d) handelte.

⁺) Für die Beurteilung danke ich Herrn Dr. med. P.H. Bippus, wiss. Ass. am Klinikum Steglitz der FU Berlin

3. Ergebnisse

3.1. Beziehungen zwischen den Digoxinkonzentrationen in Myokard und Plasma

Die Plasmadigoxinkonzentrationen der 31 Patienten, von denen Myokard vom Herzohr analysiert wurde, betrugen im Mittel $1,43$ ($S \pm 0,77$) ng/ml mit einer Streuung von $0,58$ bis $3,03$ ng/ml. Bei der Analyse der Herzohrgewebe wurde eine mittlere Digoxinkonzentration von $4,09$ ng/g ($S \pm 27,63$ ng/g) Feuchtgewicht gefunden mit einer Streuung von $9,38$ bis $132,91$ ng/g. Das Verhältnis der Gewebs- und Plasmakonzentrationen reichte bei den Herzohren von $6,93:1$ bis $112,14:1$ und lag im Mittel bei $34,6:1$. Diese Beziehung zeigt mit $r=0,40$ und $\alpha < 0,05$ eine noch signifikante Abhängigkeit. (Eine graphische Darstellung findet sich in Abb. 1, die Myokard-Plasma-Quotienten sind Tab. 8 zu entnehmen)

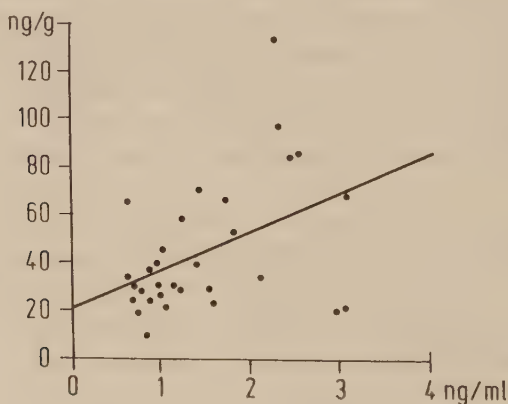


Abb. 1

Beziehung zwischen Gewebsdigoxinkonzentrationen in den Herzohren (Ordinate) und Plasmadigoxinkonzentrationen (Abzisse)

Die Plasmadigoxinkonzentrationen der 15 Patienten, von denen Papillarmuskelgewebe analysiert wurde, betrugen im Mittel $2,01$ ($S \pm 1,16$) ng/ml mit einer Streuung von $0,58$ bis $4,91$ ng/ml . Die mittlere Gewebsdigoxinkonzentration der Papillarmuskelpräparate lag bei $74,7$ ($S \pm 25,76$) ng/g Feuchtgewicht mit einer Streuung von $45,51$ bis $126,06$ ng/g und zeigte eine hoch signifikante Plasma-Myokard-beziehung mit $r=0,70$ und $\alpha<0,01$. (Graph. Darstellung siehe Abb. 2). Der Gewebe-Plasma-Quotient betrug im Mittel $43:1$ mit einer Streubreite von $17,94:1$ bis $79,21:1$ (siehe Tab. 9)

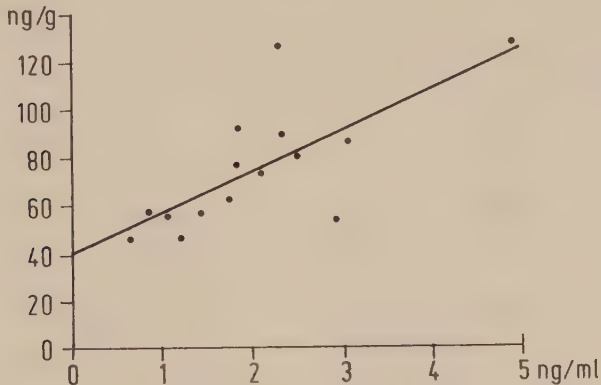


Abb. 2

Beziehung zwischen Gewebsdigoxinkonzentrationen in den Papillarmuskeln (Ordinate) und Plasmadigoxinkonzentrationen (Abzisse)

Von 12 Patienten war sowohl Myokard vom rechten Herzohr als auch vom linken Papillarmuskel gewonnen worden, doch wirkt sich die signifikantere Plasma - Myokardbeziehung der Papillarmuskeln insgesamt in keiner Weise auf diese Untergruppe aus. Im Gegenteil, für diese 12 Papillarmuskeln allein besteht mit $r = 0,53$ statistisch nur noch ein tendenzieller Zusammenhang mit den Plasmadigoxinkonzentrationen, der von den zugehörigen 12 Herzhohrdigoxinkonzentrationen mit $r = 0,25$ verfehlt wird.

Für die Berechnung wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt und die Pearson'schen Korrelationskoeffizienten angegeben.

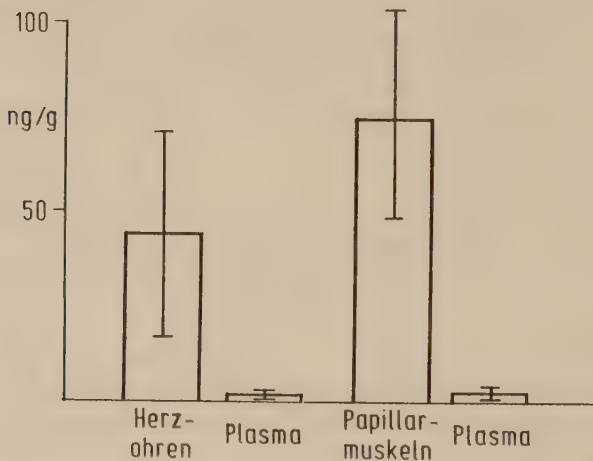


Abb. 3

Mittelwerte und Standardabweichungen der Digoxinkonzentrationen im Myokard und Plasma

Tab. 4

Gewebedigoxinkonzentrationen und Myokardplasmarelation

Herzohren	ng/g	$\frac{\text{ng/g}}{\text{ng/ml}}$
Min.	9,38	6,93 : 1
Max.	132,91	112,14 : 1
$\bar{x}$	44,09	34,6 : 1
S	($\pm 27,63$)	($\pm 19,86$)
Papillar- muskeln		
Min.	45,51	17,94 : 1
Max.	126,76	79,21 : 1
$\bar{x}$	74,7	43,3 : 1
S	($\pm 25,76$)	($\pm 16,62$)

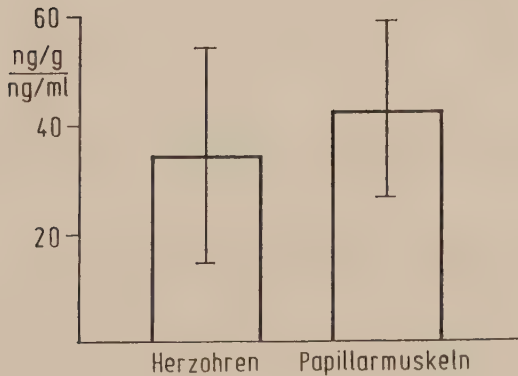


Abb. 4

Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasma-Myokard-Quotienten

3.2. Digoxinspiegel und EKG-Befunde

Bei den vom selben Patienten entnommenen Myokardbiopsiepräparaten aus Papillarmuskel und Herzohr fand sich in 6 Fällen die höhere Gewebsdigoxinkonzentration in den Papillarmuskeln und in 6 Fällen in den Herzohren. Elektrokardiographisch bestand bei 10 dieser Patienten Vorhofflimmern, bei den beiden übrigen Sinusrhythmus (s. Tab. 5)

Im einzelnen ergab sich folgende Verteilung:

In einem Fall mit Sinusrhythmus lag die Papillarmuskeldigoxinkonzentration um 39,36 ng/g, entsprechend 116,9%, über der Herzohrdigoxinkonzentration. Im zweiten Fall mit Sinusrhythmus (dabei AV-Block II⁰ Typ Mobitz) fanden sich mit einer Differenz von 3,35 ng/g, entsprechend 4%, annähernd identische Konzentrationen in beiden Myokardarealen.

In den 10 Fällen mit Vorhofflimmern lag bei 5 Patienten die Digoxinkonzentration im Papillarmuskel um 26,12 ng/g im Mittel (Streubereich 18,03 - 47,33 ng/g) höher als die der Herzohren. In den 5 anderen Fällen mit flimmernden Vorhöfen lag die Digoxinkonzentration der Herzohren mit im Mittel um 10,87 ng/g (Streubereich 4,65 - 29,9 ng/g) über der der Papillarmuskeln.

Insgesamt bestand bei 15 Patienten Vorhofflimmern bzw. -flattern, wobei die mittlere Digoxinkonzentration in den von ihnen analysierten 12 Herzohren durchschnittlich mit 57,78 ng/g (Streubereich 9,38 - 132,91 ng/g) um 31,2% (Δ = 13,75 ng/g) über der durchschnittlichen Gesamtkonzentration aller Herzohren von 44,03 ng/g lag, hingegen der Mittelwert der 19 Herzohren bei Sinusrhythmus mit durchschnittlich 36,7 ng/g (Streubereich 20,87 - 85,04 ng/g) um 39,4% (Δ = 17,33 ng/g) unter dem Gesamtdurchschnitt lag.

Tab. 5

Digoxinspiegel und EKG-Befund von Patienten mit Analyse zweier Myokardareale

Nr.	Serum-digoxin (ng/ml)	Herzohr-digoxin (ng/g)	Pap.-M.-digoxin (ng/g)	Δ (ng/g)	EKG
27	2,08	33,67	72,31	+39,36	Sinus-Rh.
24	2,44	83,71	80,36	- 3,35	Sinus-Rh. (AV-Bl.II ⁰)
15	2,9	20,09	52,02	+31,03	VH-Flimm.
22	2,25	132,91	125,73	- 7,18	VH-Flimm.
23	0,58	65,04	45,94	-20,9	VH-Flimm.
25	1,79	52,21	75,9	+23,79	VH-Flimm.
26	0,99	44,8	55,23	+10,43	VH-Flimm.
28	0,8	9,38	56,71	+47,33	VH-Flimm.
29	3,03	66,94	85,91	+18,03	VH-Flimm.
30	1,39	70,02	56,23	-14,79	VH-Flimm.
31	2,29	96,18	89,36	- 6,82	VH-Flimm.
32	1,69	66,27	61,62	- 4,65	VH-Flimm.

Auffällige EKG-Veränderungen, die Rückschlüsse auf die Glykosidbehandlung zuließen, wurden in dem untersuchten Kollektiv nicht gefunden.

Die häufigen Endstreckenveränderungen gingen zumeist mit zugehörigen Bildern wie Hypertrophiezeichen oder Erregungsausbreitungsstörungen einher, so daß sie überwiegend nicht als glykosidspezifisch interpretierbar sind. Herzrhythmusstörungen in Form ventrikulärer Extrasystolen wurden in den zum Untersuchungszeitpunkt üblichen kurzen EKG-Registrierungen auch in den Fällen mit besonders hohen Digoxinspiegeln nicht erfaßt. Bradykardieneigung oder Überleitungsstörungen traten sehr vereinzelt auf ohne Bezug zur Höhe der Plasma- oder Gewebedigoxinkonzentration.

3.3. Digoxinspiegel und histologische Befunde

Eine direkte Beziehung zwischen dem Schweregrad der histologisch nachgewiesenen morphologischen Veränderungen der Myokardbiopsiepräparate und den Myokard-Plasma-Quotienten der Glykosidkonzentrationen läßt sich nicht herstellen (eine Gegenüberstellung der Befunde findet sich in Tab. 6). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß das Material für die Bestimmung der Digoxinkonzentration - soweit zusätzlich erlangbar - mit dem für die histologische Beurteilung gelieferten nicht identisch sein konnte. Die histologischen Bilder liefern allenfalls begrenzte Ausschnitte aus benachbarten Arealen der pharmakologisch analysierten Gewebe. Dadurch erklärt sich auch, daß die beiden Gewebsschnitte von demselben Präparat z.T. unterschiedlich starke morphologische Veränderungsgrade aufwiesen. Keinesfalls können sie quantifizierbare Rückschlüsse auf den tatsächlichen Grad von Fibrose und / oder Lipomatose der extrahierten Homogenate liefern.

Tab. 6

Plasma-Myokard-Quotienten und histologische Befunde

Nr.	Herzohr		Papillarmuskel	
	Gewebe-Plasma- Quotient	histologischer Befund (n=23)	Gewebe-Plasma- Quotient	histologischer Befund (n=13)
1			39,23 : 1	III d / III d
2	38,32 : 1	II f / II f		
3	25,92 : 1	I / II f		
4	28,44 : 1	-----		
5	28,12 : 1	III d / II f		
6	14,52 : 1	II d / II f		
7	42,46 : 1	-----		
8	28,04 : 1	II f / II d		
9	43,26 : 1	-----		
10	19,6 : 1	II d / II d		
11	23,93 : 1	I / II f		
12	47,53 : 1	-----		
13	32,7 : 1	II d / II f		
14	32,02 : 1	II f / II d		
15	6,93 : 1	II f / II d	17,94 : 1	I / II d
16	21,3 : 1	-----		
17	7,2 : 1	-----		
18	57,0 : 1	III d / III d		
19	26,49 : 1	III f / III d		
20	38,97 : 1	II f / II f		
21	48,23 : 1	II f / II d		
22	59,07 : 1	II f / III d	55,88 : 1	-----
23	112,14 : 1	II d / II d	79,21 : 1	I / II f
24	34,31 : 1	I / II d	32,93 : 1	I / II d
25	29,17 : 1	-----	42,4 : 1	-----
26	45,25 : 1	II f / III d	55,79 : 1	I / II d
27			25,67 : 1	I / II d
28	16,19 : 1	-----	34,76 : 1	I / II d
29	11,73 : 1	II f / III d	70,89 : 1	I / II f
30	22,09 : 1	II f / II f	28,35 : 1	I / II f
31	50,37 : 1	II f / II d	40,45 : 1	I / II f
32	42,0 : 1	III d / III d	39,02 : 1	I / II d
33	39,2 : 1	I / II f	36,46 : 1	I / I
34			50,56 : 1	I / II f

I = fehlende oder minimale morphologische Veränderungen
 II = mittelgradige Fibrose und / oder Lipomatose
 III = schwere Fibrose und / oder Lipomatose

f = fokal
 d = diffus

3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zwischen bioptisch gewonnenem Myokard von 34 Patienten und deren Digoxin-Plasmakonzentrationen bestand eine signifikante Beziehung.

Sie war für Herzohrgewebe (n=31) signifikant und betrug durchschnittlich das 35-fache der Plasmadigoxinkonzentrationen. Die Digoxinkonzentration in den Papillarmuskelpräparaten lag durchschnittlich um das 43-fache über den Plasmaspiegeln und zeigte eine hoch signifikante Beziehung (n=15).

4. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß unter Steady-State-Bedingungen eine Abhängigkeit zwischen Myokard- und Plasmadigoxinkonzentration besteht. Zugleich kann bestätigt werden, daß in verschiedenen Myokardabschnitten andere Ausmaße der Glykosidbindungskapazität bestehen. Hierbei dürfte teilweise die dichtere Packung von Arbeitsmyokard im Papillarmuskel als in den Herzohren eine Rolle spielen, aber darüber hinaus die Ausprägung fibrotisch-lipomatöser Alterationen. Auch wenn die pharmakologisch und histologisch untersuchten Myokardareale nicht miteinander identisch waren, ist auffällig, daß morphologisch weit höhere Alterationsgrade bei den Herzohren gefunden wurden als bei den Papillarmuskeln (mit Ausnahme des einen rechten). Diese histologischen Befunde gingen mit einer breiteren Streuung bei einem um ca. 40% niedrigerem Gesamtdurchschnitt der Gewebsglykosidkonzentrationen in den Herzohren einher. Diese höhere Affinität von Digoxin zu ventrikulärem Myokard gegenüber Vorhofgewebe entspricht tierexperimentellen Befunden (24, 25) und den Ergebnissen von Postmortem-Studien am Menschen (4, 21, 36). Die Bewertung postmortaler Digoxinkonzentrationen und ihre Vergleichbarkeit mit Invivo-Befunden wird allerdings durch einige komplizierende Faktoren erschwert. Bereits präfinal erfolgt bei zunehmend zentralisiertem Kreislauf unter hypoxischen Bedingungen eine Freisetzung gewebsgebundener Glykosidanteile und bewirkt einen Anstieg der Plasmakonzentration (1). Postmortal steigen die Plasmaglykosidkonzentrationen infolge von Membranzerfall und Flüssigkeitsverschiebungen rasch weiter und können eine Zunahme von über 60% erreichen (36).

In verschiedenen Studien wurde operativ-bioptisch entnommenes Myokard radioimmunologisch untersucht, wobei untereinander z.T. stark differierende Ergebnisse gefunden wurden (eine Literaturübersicht findet sich in Tab. 7).

Tab. 7

Radioimmunologisch bestimmte Digoxinkonzentrationen in operativ-biopsisch entnommenem Myokard vom Menschen (Literaturübersicht)

Autoren	Gewebe von	ng/g	Myokard-Plasma- Quotienten
Coltart et al. 1972	8 linken Papillarmuskeln	77,7($\pm$ 43,3)	67,7($\pm$ 38,3) : 1 (39-155 : 1)
Carroll et al. 1973	21 rechten Herzohren	76,5($\pm$ 35)	70($\pm$ 28) : 1 (25-128 : 1)
Güllner et al. 1974	32 rechten Herzohren	34,3($\pm$ 3,7)	23,9($\pm$ 3,2) : 1 (17,7-29,1 : 1)
Coltart et al. 1974	7 Herzen re. Vorhof li. Vorhof re. Ventrikel li. Ventrikel	73,56 63,48 83,33 84,63	38,51 : 1 33,24 : 1 43,63 : 1 44,31 : 1
Krasula et al. 1974	re. Herzohren (Kinder) ¹	$\pm$ 62($\pm$ 6) $\pm$ 67($\pm$ 15)	51,7 : 1 (25- 94,2 : 1) 55,8 : 1 (36,7-95,5 : 1)
	¹ nach Langzeitdigitalisierung + vor } Anschluß an die Herzlungenmaschine ++ nach }		
Carruthers et al. 1975	32 rechten Herzohren 11 linken Papillarmuskeln	50,9 94,8	46,3 : 1 (3,8-124 : 1) 70,6 : 1 (39,3-114,4 : 1)
Härtel et al. 1976	12 linken Papillarmuskeln	86,6($\pm$ 43,05)	67 : 1 (49,6-90 : 1)
Haasis et al. 1977	26 linken Papillarmuskeln	69,0($\pm$ 25,05)	46,6($\pm$ 8,96) : 1 (33,2-63,7 : 1)
Jogestrand 1980	20 Vorhöfen bei Sinusrhythmus 12 Vorhöfen bei Vorhofflimmern	270,66($\pm$ 112,3) 521,04($\pm$ 148,2)	224,65 : 1 465,21 : 1
Park et al. 1982	12 rechten Herz- ohren (Kinder) 17 rechten Herz- ohren (Erwachsene)	211,8($\pm$ 72,1) 35,1($\pm$ 7,7)	149($\pm$ 31) : 1 28($\pm$ 5) : 1 (8-78 : 1)

Coltart et al. (8) untersuchten 1972 8 linke Papillarmuskeln von Patienten nach Langzeitdigoxinbehandlung (Minimum 7 Jahre) und fanden eine Gewebsglykosidkonzentration von $77,7 (\pm 43,3)$ ng/g bei einem Myokard-Plasma-Quotienten von $67,7 (\pm 38,3) : 1$. Die Blutentnahme erfolgte vor, die Myokardbiopsie 20 min nach Anschluß an die Herzlungenmaschine. Die Myokardproben wurden viermal mit Chloroform extrahiert. Leerproben wurden nicht untersucht, hingegen die Möglichkeit falsch niedriger Werte durch inkomplette Extraktion diskutiert. Über den Abstand zur letzten Digoxineinnahme wurden keine Angaben gemacht.

Carroll et al. (6) untersuchten Herzohrgewebe von 27 Patienten, von denen 21 digitalisiert waren, ohne die Dauer dieser Mediaktion anzugeben. Sie fanden eine Gewebsglykosidkonzentration von $76,5 (\pm 35)$ ng/g bei einem Myokard-Plasma-Quotienten von $70 (\pm 28) : 1$. Blut- und Biopsieentnahme erfolgten vor Anschluß an die Herzlungenmaschine. Die Digoxinextraktion erfolgte durch eine "Methanol/Wassertechnik", zuvor wurden die Gewebeproben in isotoner Kochsalzlösung gewaschen, wodurch Änderungen des Feuchtgewichts entstanden sein könnten. Die Intervalle zur letzten Digoxineinnahme variierten zwischen 24 und 48 Stunden. Die Untersuchung der sechs Leerwerte ergab negative Resultate.

Güllner et al. (16) untersuchten Herzohrgewebe von 12 Patienten im "Steady State", das nicht näher definiert wurde, wobei die letzte Digoxingabe in allen Fällen 48 Stunden vor der Operation erfolgte. Es wurde eine Gewebsglykosidkonzentration von $34,3 (\pm 3,7)$ ng/g bei einem Myokard-Plasma-Quotienten von $23,9 (\pm 3,2) : 1$ gefunden. Die Blut- und Biopsieentnahme erfolgten vor Anschluß an die Herzlungenmaschine. Nach Homogenisierung in Phosphatpufferlösung wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Ein mituntersuchter Leerwert erbrachte ein negatives Resultat. Die Wiederfindungs-

rate der Methode wurde mit 3H-Digoxin an 3 Rattenventrikeln überprüft und lag dabei zwischen 95 und 100%.

1974 führten Coltart et al. (9, 10) die gleiche Extraktionsmethode mit einer Wiederfindungsrate für 3H-Digoxin von 90% an verschiedenen Myokardabschnitten von 7 Empfängerherzen, die alle mindestens 2 Jahre lang digoxinbehandelt waren, im Rahmen von Herztransplantationen durch. Die Bewertung der Myokard-Plasma-Quotienten erscheint problematisch, da die Patienten bis zu 7 Stunden vor der Herzentnahme die letzte Digoxingabe erhielten. Bemerkenswert ist die Analyse subzellulärer Digoxinkonzentrationen und deren Bezug zu den Myokarddigoxinspiegeln unter Berücksichtigung histologischer Alterationen in der Nachbarschaft der Gewebeproben, da hierbei vermutlich besonders repräsentative Abschnitte gewonnen und miteinander in Beziehung gesetzt werden konnten. In drei Fällen wurde mikrosomengebundenes Digoxin bestimmt, mit dem Ergebnis, daß unabhängig vom Schweregrad fibrotischer Alterationen auf dieser Ebene uniforme Digoxinkonzentrationen gefunden wurden, die sogar mit den jeweiligen Plasmaspiegeln gut korrelierten, während umgekehrt und unabhängig davon schwere morphologische Veränderungsgrade mit erniedrigten Myokarddigoxinkonzentrationen einhergingen. Allerdings bleibt die Annahme fragwürdig, daß 5-7 Stunden nach Digoxingabe bereits das Gleichgewicht zwischen Myokard-, Mikrosomen- und Plasmaspiegel hergestellt sei. Auch liefert die zusätzliche Injektion und Bestimmung von radioaktiv markiertem Digoxin, die bei zwei Patienten je 4 und 5 Stunden vor der Herzentnahme erfolgte, keine weitere Klärung, da hierbei das Verhältnis von Digoxin zu markiertem Digoxin in verschiedenen Myokardarealen eines Herzens um über 50% differierte.

Krasula et al. (23) untersuchten die Digoxinkonzentrationen in Körperflüssigkeiten und Geweben vor und nach Anschluß an

die Herzlungenmaschine. Ein Teil des Kollektivs wurde präoperativ über einige Tage prophylaktisch digitalisiert, die übrigen Patienten von einem Monat bis hin zu 6 Jahren langzeitbehandelt. Bei allen Patienten wurde die Glykosidgabe 24 Stunden vor der Operation ausgesetzt. Biopsiematerial vom rechten Herzhohr wurde in Äthanol homogenisiert und zweimal mit Äthanol extrahiert, die radioimmunologische Bestimmung erfolgte in Phosphatpufferlösung. Die Überprüfung dieses Verfahrens mit ^3H -Digoxin an Guineaschweineherzen erbrachte dort eine Wiederfindungsrate von 95%. Leerproben wurden nicht untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse sind widersprüchlich, ihre zahlenmäßige Konsistenz bleibt unübersichtlich. Für die langzeitbehandelten Kinder ergibt sich eine mittlere Myokardglykosidkonzentration von $62 (\pm 6)$ ng/g bei einem Myokard-Plasma-Quotienten von $51,7 : 1$ vor Anschluß an die Herzlungenmaschine, danach betrug sie $67 (\pm 15)$ ng/g bei einem Verhältnis von $55,8 : 1$. Bei den prophylaktisch digitalisierten Patienten fand sich eine doppelt so hohe Myokarddigoxinkonzentration von durchschnittlich $109 (\pm 9)$ ng/g ($90,8 : 1$) vor und $104 (\pm 5)$ ng/g ($86,8 : 1$) nach Anschluß an die Herzlungenmaschine. Verwunderlich ist der Anstieg der Gewebsglykosidkonzentration bei den langzeitbehandelten Patienten nach der kardioplegischen Koronarperfusion. Dies könnte auf eine entsprechende Fehlerbreite der Methode hindeuten, andererseits steht offen, ob das Gewebe von denselben oder von verschiedenen Probanden der beiden Untergruppen entnommen wurde. Der tabellarischen Übersicht zufolge war die Anzahl der Myokardproben nach Anschluß an die Herzlungenmaschine erheblich kleiner, so daß das Ergebnis auch durch eine ungewollte Auslese beeinflußt worden sein könnte. Für die Bestimmung von Skelettmuskeldigoxinkonzentrationen wurde ebenfalls nur eine kleine Stichprobe genommen. Hierbei lag die Gewebsdigoxinkonzentration bei den Langzeitbehandelten mit $24 (\pm 7)$ ng/g gegenüber den prophylaktisch digitalisierten

mit 14 ± 3 ng/g in umgekehrter Weise höher.

Carruthers et al. (7) untersuchten bei Patienten nach Langzeitdigoxinbehandlung Myokard von 32 rechten Herzohren vor und nach Anschluß an die Herzlungenmaschine sowie 11 linke Papillarmuskeln. Die Homogenisierung und Extraktion erfolgte in Chloroform. In der dritten Extraktionsphase wurde kein Digoxin mehr nachgewiesen, Leerwerte wurden nicht untersucht. Die mittlere Digoxinkonzentration in den Herzohren lag bei 50,9 ng/g mit einem Myokard-Plasma-Quotienten von $46,3 : 1$. In den Papillarmuskeln wurden 94,8 ng/g, entsprechend $70,6 : 1$, gefunden. Mit zwei Ausnahmen wurde eine deutlich höhere Digoxinkonzentration in den Papillarmuskeln nachgewiesen. Die eine Hälfte der Patienten, von denen Herzohrgewebe analysiert wurde, hatte die letzte Digoxingabe 48 Stunden vor der Operation erhalten, die andere Hälfte 24 Stunden davor. Hierbei ergab sich ein geringer, aber nicht signifikanter Unterschied bei den Gewebsglykosidkonzentrationen in den Herzohren wie im Skelettmuskel. Desgleichen fanden sich keine signifikanten Konzentrationsdifferenzen im Gewebe vor und nach Anschluß an die Herzlungenmaschine. Hingegen bestand ein wesentlicher Unterschied von durchschnittlich 0,8 ng/ml in der Plasmakonzentration beim 24- und 48-stündigen Intervall, eine Differenz, die sowohl von therapeutischer Bedeutung sein könnte, als auch von Gewicht für solche Betrachtungen wie Myokard-Plasma-Relationen. (Elektrokardiographisch bestand bei den meisten hier untersuchten Patienten Vorhofflimmern.)

Härtel et al. (18) extrahierten mit Dichlormethan in der von Coltart und Güllner (s.o.) durchgeführten Weise 12 linke Papillarmuskeln von Patienten, die über mehrere Wochen mit gleicher Digoxindosis behandelt wurden. Die Myokard-digoxinkonzentration betrug $88,6 \pm 43,05$ ng/g bei einem Myokard-Plasma-Quotienten von $67 : 1$. Eine Gewebsprobe war

im Rahmen der Gefrier Aufbewahrung vertrocknet und hatte neben anderen drei- bis vierfach erhöhten zellulären Parametern eine Digoxinkonzentration von 248 ng/g. Sie wurde nicht berücksichtigt, auch wenn dieses Ergebnis die gute Korrelation der anderen gefundenen Werte nicht entscheidend beeinflusst hätte. Problematisch erscheinen insgesamt die kurzen Intervalle zur letzten Digoxingabe, die 5,5-6 Stunden vor der Biopsie erfolgte.

Hassis et al. (17) untersuchten 1977 Gewebe von 26 linken Papillarmuskeln von Patienten, denen Digoxin länger als 4 Wochen in "üblicher" Erhaltungsdosis gegeben worden war, mit einem 12-stündigen Intervall zur letzten Glykosideinnahme. Nach Homogenisation in Albuminpufferlösung wurden 6 Extraktionsschritte mit Chloroform durchgeführt. Die 3H-Digoxin überprüfte Gesamtausbeute lag zwischen 87 und 95%. Die Myokarddigoxinspiegel betrugen durchschnittlich $69 \text{ } (^{\pm} 25,05) \text{ ng/g}$ bei einer Myokardplasmarelation von $46,6 \text{ } (^{\pm} 8,96) : 1$. Bei gleichartigen Analysen von glykosidfreiem Autopsie- und Biopsiematerial fanden die Autoren mit $0,4 \text{ } (^{\pm} 0,57) \text{ } (0,0 - 1,2) \text{ ng/g}$ falsch positive Leerwerte, deren Größenordnung insbesondere im unteren Meßbereich bei kleinen Digoxinkonzentrationen als erheblich einzuschätzen ist.

1980 untersuchte Jogestrand (20) Gewebe vom rechten Herzohr von 32 erwachsenen Patienten, die 19 Tage bis 11 Jahre lang mit Digoxin behandelt wurden, ohne Dosiswechsel in den vorangegangenen zwei Wochen. Die letzte Gabe erfolgte 24-30 Stunden vor der Operation. Die Biopsieproben wurden vor oder 15 Minuten nach Anschluß an die Herzlungenmaschine unter mikroskopischer Sicht in Kleinstmengen vom 0,1-1 mg Gewebe entnommen, ohne daß ein Bezug zum Feuchtgewicht ermittelt bzw. angegeben wurde. Nach Homogenisierung der Gewebeproben wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert,

die radioimmunologische Bestimmung erfolgte in Humanplasma. Bei 20 Patienten mit Sinusrhythmus fand sich eine Gewebsglykosidkonzentration von 270,66 ng/g Trockengewicht mit einem Myokard-Plasma-Quotienten von 224,65 : 1, bezogen auf die Plasmaglykosidkonzentration von 15 Patienten. Bei 12 Patienten mit Vorhofflimmern wurde eine mittlere Myokardglykosidkonzentration in den rechten Herzhöhlen von 521,04 ng/g Trockengewicht mit einem Verhältnis zur Plasmakonzentration von 465,21 : 1 ermittelt. Bei drei Patienten mit Sinusrhythmus wurde Myokard vom linken Papillarmuskel mit- untersucht, das 14-32% höhere Digoxinkonzentrationen als in den Herzhöhlen aufwies. Die Bewertung dieser Ergebnisse ist schon deswegen schwierig, da sie die Größenordnung aller vorangegangenen Untersuchungen um ein Vielfaches übersteigen. Sicher hat der Gefriertrocknungsprozeß zu einer erheblichen Verdichtung der Gewebsglykosidkonzentrationen geführt und entspricht bei den Herzhöhlen mit Sinusrhythmus der Höhe, die Härtel (s.o.) bei seinem versehentlich vertrockneten Präparat auch gefunden hat. Die nochmalige Verdoppelung der Digoxinkonzentration und Myokardplasmarelation bei Vorhofflimmern weicht jedoch von allen sonst vorliegenden Untersuchungsergebnissen ab. Hinsichtlich der Gewebebeschaffenheit ist es sicher dem Autor gelungen, durch die mikroskopischen Biopsieentnahme recht uniforme Myokardproben zu erlangen. Jedoch bleibt offen, ob die sehr kleinen Substratmengen mögliche Meßungenauigkeiten bei der radioimmunologischen Bestimmung potenziert haben könnten. Immerhin konstatiert der Autor eine etwas größere Digoxinrecovery bei kleineren Gewebeproben von 1 mg als bei größeren von 5-10 mg. Leerproben wurden nicht untersucht.

Park et al. (30) untersuchten 1982 Gewebeproben vom rechten Herzhorn bei 12 Kindern im Alter von 2-36 Monaten und von 17 Erwachsenen. Nach mindestens 4-wöchiger Digoxingabe und

24-stündiger Karenz wurde simultan arterielles Blut und Gewebe vom rechten Herzohr vor Anschluß an die Herzlungenmaschine entnommen. Das Gewebe wurde in Äthanol homogenisiert und zweifach extrahiert. Die radioimmunologische Bestimmung erfolgte in Leerseren und erbrachte eine mittlere Myokardglykosidkonzentration von $211,8 (\pm 72,1)$ ng/g, entsprechend $149 (\pm 31) : 1$, zum Plasma bei den Kindern mit besserer Korrelation als bei den Erwachsenen, in deren Herzohren der mittlere Digoxinspiegel $31,1 (\pm 7,7)$ ng/g betrug mit einer Myokardplasmarelation von $28 (\pm 5) : 1$. Die Kinder erhielten signifikant höhere Digoxindosen pro kg Körpergewicht, dennoch bestand keine wesentliche Differenz der Plasmadigoxinspiegel zu denen der Erwachsenen. Hieraus läßt sich auf eine erheblich höhere Akkumulationsfähigkeit des kindlichen Myokards für Digoxin schließen. Die hier erhobenen Werte sind nahezu identisch mit solchen, die bei autopsischen Untersuchungen (2, 15) gefunden wurden und auf deren Problematik bereits hingewiesen wurde. Das o.a. Ergebnis von Krasula et al. wird indessen um mehr als das Doppelte übertroffen, wobei zu berücksichtigen ist, daß das Alter seines Kollektivs sehr viel breiter (1 Monat bis 6 Jahre) gestreut war.

Allen Untersuchungen ist gemeinsam, daß solche Faktoren wie Störungen des Elektrolythaushaltes oder renale Insuffizienzen von vornherein ausgeschlossen wurden, es wurden nur Patienten mit normwertigen Elektrolyten und uneingeschränkter Nierenfunktion in die Studien aufgenommen. Eine Uniformität bezüglich Alter und Art der Erkrankungen war jedoch nicht herstellbar, allenfalls waren Unterscheidungen möglich, ob es sich um Kinder und Kleinstkinder oder generell um Erwachsene handelte. Die höhere Myokardglykosidkonzentration bei Kindern, die zwar höhere Digoxindosen

bezogen auf das Körpergewicht erhielten, aber gleichhohe Plasmaspiegel aufwiesen wie die Erwachsenen, macht deutlich, daß die Myokardglykosidkonzentration keine einfach abhängige Funktion der jeweiligen plasmatischen Verhältnisse ist. Die Ursache für die höhere Affinität kindlichen Myokards zu Digoxin ist nicht bekannt (30).

Bei den meisten der hier diskutierten Untersuchungen waren keine Befunde hinsichtlich morphologischer Veränderungen der analysierten Gewebe erhoben worden, so daß vielfach unklar bleiben muß, welchen Einfluß lipomatöse und fibrotische Alterationen auf die teilweise übereinstimmenden bzw. divergierenden Ergebnisse ausgeübt haben könnten. Allerdings ist kritisch anzumerken, daß selbst dort, wo histologische Beurteilungen der Gewebe vorgenommen wurden, infolge fehlender Identität mit den pharmakologisch verarbeiteten Proben keine sicher quantifizierbaren Aussagen möglich sind, sondern höchstens tendenzielle Anhaltspunkte für höhere oder niedrigere Gewebespiegel erhalten werden können. Erhebliche Variationen der Abstände von der letzten Digoxineinnahme bis zur Gewinnung des Biopsiematerials dürften wichtige Determinanten insbesondere für die Abweichung der Myokardplasmarelationen sein und auch dazu beigetragen haben, daß in verschiedenen Patientenkollektiven keine Steady-State-Bedingungen gegeben waren. Wie Doherty (14) und Kramer (22) zeigten, erreicht die Plasmakonzentration in den ersten 2-4 Stunden nach Glykosidgabe extrem hohe Werte, ohne daß ihnen toxische Bedeutung zukommt, um während der danach einsetzenden Ausscheidungsphase mit einer Halbwertszeit von ca. 40 Stunden zu fallen. Bodem (3) fand sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Applikation von 3H-Digoxin, daß das Pseudoequilibrium nicht vor 8 Stunden erreicht wird. Das o.a. Untersuchungsergebnis von Carruthers entspricht dieser Veränderlichkeit der Plasmaglykosidkonzentrationen über die Zeit, die allerdings bei einer Differenz von 24 Stunden noch nicht signifikant auf

die Myokardglykosidkonzentrationen durchschlägt. Bei der vorliegenden Untersuchung wurde ein Intervall zwischen 12 und 16 Stunden zur letzten Digoxingabe eingehalten. Da alle Patienten darüber hinaus mindestens 6 Wochen mit Digoxin behandelt waren, ist davon auszugehen, daß ungestörte Steady-State-Bedingungen gewährleistet waren. Was die pharmakologische Analytik betrifft, dürften keine wesentlichen Differenzen durch verschiedene Extraktionsmedien aufgetreten sein. Haasis et al. extrahierten Myokardproben mit Chloroform, Dichlormethan und Alkohol und konnten in keinem Falle höhere Extraktionsausbeuten erzielen (17). Auch dürfte die Anzahl der Extraktionen nach dem zweiten Schritt von untergeordneter Bedeutung sein, da nach Überprüfung der hier durchgeführten Methode bei der dritten Extraktion bereits weniger als 1% der Gesamtkonzentration wiedergefunden wurde (19). Die Höhe des nicht extrahierbaren Anteils wurde von Haasis mit 2,5-6,4% beziffert, bei unserer Methode betrug sie 0,3%. In beiden Fällen wurde dies mit Lösung der Homogenatrückstände in Soluene ermittelt.

Von erheblicher Bedeutung für die Variabilität und Höhe der Gewebsglykosidkonzentrationen dürfte die fehlende Ausschaltung gewebebedingter Interferenzen sein, die Haasis (s.o.) als einziger mit der Angabe falsch positiver Leerwerte konstatiert. Nach Haßford und Weinmann (19) führen Störfaktoren in den Homogenatüberständen zu unspezifischen Kreuzreaktionen mit dem Digoxinantikörper, deren Ausmaß in derselben Höhe liegen kann wie die hier gefundene mittlere Gewebsglykosidkonzentration in den Herzohren! Bei der vorliegenden Untersuchung wurden diese Störeffekte durch Ausschüttelein der Gewebeproben gegen Petroläther ausgeschaltet, hingegen gehen sie in die Ergebnisse der Vergleichsuntersuchungen voll mit ein.

Offen bleibt der Einfluß der kardioplegischen Koronarperfusion auf die Myokardspiegel in der vorliegenden Untersuchung, da in keinem Fall das Biopsiematerial vor dem kardiochirurgischen Eingriff entnommen wurde. Carruthers (s.o.) fand keine signifikante Veränderung im Gewebe, Krasula (s.o.) in einer Untergruppe sogar einen, wenn auch geringfügigen, Anstieg der Glykosidkonzentration. Der Verdünnungseffekt im Blut durch mehrere Liter Spülflüssigkeit aus der Herzlungenmaschine wurde von allen Autoren durch Blutentnahme vor dem Anschluß umgangen.

Als einziger fand Jogestand (s.o.) eine erheblich höhere Myokardglykosidkonzentration in den Herzohren bei Vorhofflimmern. Eine Differenz dieser Art entspricht nicht dem Ergebnis von Carruthers (s.o.), der Herzohrgewebe überwiegend von Patienten mit Vorhofflimmern untersucht hat. In der vorliegenden Untersuchung fand sich zwar eine tendenziell höhere Myokardglykosidkonzentration in der Gesamtheit der Herzohren bei Vorhofflimmern gegenüber denen bei Sinusrhythmus, jedoch konnte bei den Patienten, von denen zugleich Myokard vom Papillarmuskel und vom Herzohr analysiert wurde, der Befund einer höheren Affinität von Digoxin zu flimmerndem Vorhofmyokard nicht bestätigt werden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß die Myokarddigoxinkonzentration im Steady-State die Plasmakonzentration um das 35- bis 43-fache übersteigt. Die höhere Affinität von Ventrikelgewebe zu Digoxin gegenüber Vorhofgewebe drückt sich in einer höheren und signifikanteren Myokardplasma-relation aus. Eine tendenziell höhere Digoxinakkumulation in flimmerndem Vorhofmyokard kann bei Patienten, von denen aus zwei verschiedenen Herzarealen Gewebe analysiert wurde, nicht bestätigt werden.

Eine direkte Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen, bei denen radioimmunologisch Digoxinkonzentrationen in Plasma und operativ-bioptisch entnommenem Myokard bestimmt wurden, ist nicht möglich, weil bei einzelnen Verfahrensschritten Unterschiede bestanden.

Von wesentlicher Bedeutung waren:

1. Unterschiedliche Zeitintervalle zwischen letzter Glykosidgabe und Biopsie- bzw. Blutentnahme (5-48 Stunden)
2. Falsch positiv erhöhte Myokardglykosidkonzentrationen infolge fehlender Eliminierung gewebsständiger Störfaktoren

Nicht quantifizierbar, aber ebenfalls von Bedeutung waren:

3. Fehlende Uniformität des Biospsiematerials
4. Variationen in der Verteilung von Alter und Erkrankungsart
5. Kurzfristige Änderungen in der Digoxindauermedikation

Vernachlässigbare Unterschiede ergaben sich aus:

6. Dauer der Koronarperfusion
7. Vorhofflimmern bei Vorhofgewebe
8. Wahl des Extraktionsmittels

6. Anhang

(Myokard-Plasma-Relationen und Einzelbefunde)

Tab. 8

Digoxinspiegel in Herzohren und Plasma mit Gewebe-Plasma-Quotienten

Nr.	Gewebedigoxin- konzentration (ng/g)	Plasmadigoxin- konzentration (ng/g)	Gewebe-Plasma- Quotient
2	27,97	0,73	38,32 : 1
3	29,03	1,12	25,92 : 1
4	23,89	0,84	28,44 : 1
5	26,71	0,95	28,12 : 1
6	22,5	1,55	14,52 : 1
7	38,64	0,91	42,46 : 1
8	38,13	1,36	28,04 : 1
9	36,34	0,84	43,26 : 1
10	29,01	1,48	19,6 : 1
11	28,24	1,18	23,93 : 1
12	30,42	0,64	47,53 : 1
13	30,41	0,93	32,7 : 1
14	85,04	2,5	32,02 : 1
15	20,09	2,9	6,93 : 1
16	20,87	0,98	21,3 : 1
17	21,9	3,03	7,2 : 1
18	33,6	0,58	57,0 : 1
19	18,54	0,7	26,49 : 1
20	24,94	0,64	38,97 : 1
21	57,39	1,19	48,23 : 1
22	132,91	2,25	59,07 : 1
23	65,04	0,58	112,14 : 1
24	83,71	2,44	34,31 : 1
25	52,21	1,79	29,17 : 1
26	44,8	0,99	45,25 : 1
28	33,67	2,08	16,19 : 1
29	9,38	0,8	11,73 : 1
30	66,94	3,03	22,09 : 1
31	70,02	1,39	50,37 : 1
32	96,18	2,29	42,0 : 1
33	66,27	1,69	39,2 : 1
$\bar{x}$	44,09	1,43	34,6 : 1
S	$\pm 27,63$	$\pm 0,77$	$\pm 19,86$

n = 31

Tab. 9

Digoxinspiegel in Papillarmuskeln und Plasma mit Gewebe-Plasma-Quotienten

Nr.	Gewebedigoxin- konzentration (ng/g)	Plasmadigoxin konzentration (ng/g)	Gewebe-Plasma- Quotient
1	45,51	1,16	39,23 : 1
15	52,02	2,9	17,94 : 1
22	125,73	2,25	55,88 : 1
23	45,94	0,58	79,21 : 1
24	80,36	2,44	32,93 : 1
25	75,9	1,79	42,4 : 1
26	55,23	0,99	55,79 : 1
27	126,06	4,91	25,67 : 1
28	72,31	2,08	34,76 : 1
29	56,71	0,8	70,89 : 1
30	85,91	3,03	28,35 : 1
31	56,23	1,39	40,45 : 1
32	89,36	2,29	39,02 : 1
33	61,61	1,69	36,46 : 1
34	91,54	1,81	50,56 : 1
$\bar{x}$	74,7	2,01	43,3 : 1
S	$\pm 25,76$	$\pm 1,16$	$\pm 16,62$
n = 15			

Tab. 10

Patienten und Befunde

Patient	Nr.	Alter (Jahre)	Sex	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Kalium (mval/l)	Natrium (mval/l)	Calcium (mval/l)	Krea (mg%)	HN (mg%)	Digitalis	mg/die	OP- Indikation	(wichtige Nebenerkrankungen)
K.E.	1	30	m	173	62,7	4,4	130 ⁺	4,7	0,8	17	β-Acetyldigoxin	0,3	VSD u. Trikuspidalvitium	
F.T.	2	58	m	170	69,0	4,0	142	4,7	0,6	12	β-Acetyldigoxin	0,4	Koronarstenosen	
L.T.	3	57	m	168	70,6	3,8	141	4,9	1,1	25	β-Acetyldigoxin	0,3	Aortenvitium	
F.S.	4	54	m	165	65,2	4,8	139	4,9	1,0	38	β-Acetyldigoxin	0,4	Koronarstenosen	
R.T.	5	48	m	180	78,5	3,6	141	4,5	0,8	15	β-Acetyldigoxin	0,4	Aortenvitium	
H.L.	6	68	w	174	52,4	4,2	139	-	1,2	25	Digoxin	0,25	Aortenvitium, i. trifask. Block	
L.C.	7	60	m	172	70,0	4,1	144	4,6	1,0	16	β-Acetyldigoxin	0,4	Koronarstenosen	
B.C.	8	57	w	159	60,0	4,1	142	5,2 ⁺	0,6	13	β-Acetyldigoxin	0,4	Koronarstenosen	
B.A.	9	56	w	160	66,8	4,3	143	4,9	1,0	20	β-Acetyldigoxin	0,2	Ventrikelseptumdefekt	
I.I.	10	54	m	173	65,1	4,2	140	4,9	1,1	23	β-Acetyldigoxin	0,4	Aortenvitium (Leberci., Lungen-TBC)	
I.G.	11	56	m	178	63,0	4,0	141	4,7	1,0	14	β-Acetyldigoxin	0,2	Aortenvitium	
X.C.	12	55	m	167	75,0	4,0	144	5,0	1,2	13	β-Acetyldigoxin	0,4	Koronarstenosen	
B.H.	13	65	w	157	64,0	4,3	140	4,6	0,9	14	β-Acetyldigoxin	0,3	Aortenvitium	
I.N.	14	56	m	167	58,0	4,1	136	4,6	1,4 ⁺	27	β-Acetyldigoxin	0,4	Aortenvitium	
I.S.	15	51	w	160	60,0	-	-	-	-	-	β-Acetyldigoxin	0,4	Mitralvitium	
L.C.	16	67	w	167	81,1	4,2	139	5,0	0,7	16	β-Acetyldigoxin	0,3	Koronarstenosen	
X.I.	17	52	m	176	85,0	3,8	145	4,9	1,1	20	β-Acetyldigoxin	0,3	Koronarstenosen	
V.E.	18	51	w	164	50,5	3,9	139	4,3	0,8	14	β-Acetyldigoxin	0,3	Mitralvitium	
T.F.	19	35	m	170	62,5	3,9	138	4,5	1,0	16	β-Acetyldigoxin	0,3	Aortenvitium	
L.S.	20	56	m	172	78,0	4,2	142	4,7	0,9	14	β-Acetyldigoxin	0,4	Koronarstenosen	
I.C.	21	55	m	170	71,0	4,2	136	4,2	0,7	13	β-Acetyldigoxin	0,4	Mitralvitium	
K.M.	22	56	w	163	52,0	4,2	139	4,9	1,4	32	β-Acetyldigoxin	0,3	Aorten- u. Mitralvitium	
M.X.	23	54	w	168	58,0	4,6	144	5,1 ⁺	1,0	16	β-Acetyldigoxin	0,3	Mitralvitium	
E.H.	24	53	m	174	52,2	4,6	142	4,7	0,8	32	β-Acetyldigoxin	0,4	Aorten- u. Mitralvitium	
D.Q.	25	60	w	159	49,0	4,5	142	4,7	1,2	32	β-Acetyldigoxin	0,2	Aorten- u. Mitralvitium	
I.K.	26	37	m	172	76,0	4,0	143	5,1 ⁺	1,4 ⁺	22	β-Acetyldigoxin	0,3	Mitralvitium	
X.M.	27	49	w	168	63,0	4,1	134	4,5	1,6 ⁺	36	β-Acetyldigoxin	0,3	Mitralvitium	
F.C.	28	47	w	160	63,0	3,9	138	4,7	1,0	16	β-Acetyldigoxin	0,3	Aorten- u. Mitralvitium	
X.M.	29	54	m	169	55,0	5,0	137	4,3	1,3	50 ⁺	β-Acetyldigoxin	0,2	Mitralvitium	
H.H.	30	60	w	159	57,3	4,5	137	5,2 ⁺	1,0	28	β-Acetyldigoxin	0,3	Mitralvitium (diff. Koronarsklerose)	
B.R.	31	51	w	164	67,0	4,0	141	4,9	1,1	16	β-Acetyldigoxin	0,3	Mitralvitium	
H.M.	32	64	m	174	68,4	4,1	143	5,1 ⁺	1,0	27	β-Acetyldigoxin	0,4	Aorten- u. Mitralvitium	
L.M.	33	63	w	165	60,0	5,0	143	5,0	1,3	28	β-Acetyldigoxin	0,2	Mitralvitium	
H.K.	34	58	m	164	58,0	3,8	138	4,3	1,1	21	β-Acetyldigoxin	0,4	Mitralvitium	

(⁺ außerhalb des Normbereichs)

NUMMER | DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG

1 | Revision eines Patchausrisses bei Ventrikelseptum-
defekt (1. OP 1975)
K.E. | Tricuspidalinsuffizienz, komb. Pulmonalvitium
Tricuspidalklappenersatz d. Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
129040/76	02.11.76	m	30 J.	173 cm	62,7 kg

DIGITALIS: β-Acetyldigixon PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 1,16 ng/ml

DAUER seit 6/75 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Pap. 45,51 ng/g
ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Baycaron 2x1

STEROIDKÖRPER: Spironolacton 3x100 mg

LABOR vom 28.10.76

K⁺ 4,4 Na⁺ 130 Ca⁺⁺ 4,7 Krea 0,8 HN 17

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: vorwiegend re.-ventrikulär, Leberschwellung, dis-
krete Ödeme - bei Übernahme rückläufig
(keine Daten dokumentiert)

RÖNTGEN-THORAX vom 28.10.76

Prominente pulmonale Gefäße, besonders li. A. pulmonalis,
zur Peripherie Kalibersprung, wahrscheinlich im Rahmen von
pulmonaler Hypertonie.
Herz deutlich vergrößert, wahrscheinlich biventrikulär

EKG vom 28.10.76

Sinusrhythmus, Frequenz 60/min, Linkstyp, AV-Block I⁰,
kompletter Rechtsschenkelblock mit blockspezifischen RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: III d / III d

NUMMER | DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG

2 | Koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Vorderwand-
infarktrezidiv 6/76,
F.T. | zweifacher aortokoronarer Venenbypass

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
12990/76	03.11.76	m	58 J.	170 cm	69,0 kg

DIGITALIS: β-Acetyllogoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,4 mg/die 0,73 ng/ml

DAUER seit 6/76 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h Ohr 27,97 ng/g
ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Isoket ret. 2x1
Rytmonorm 3x1/2
Valium 10 mg

STEROIDKÖRPER: Ø

LABOR vom 29.10.76
K⁺ 4,0 Na⁺ 142 Ca⁺⁺ 4,7 Krea 0,6 HN 12

PRAOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: beim Linksherzkatheterismus 9/76 schwere pulmo-
nale Belastungshypertonie (keine Drucke doku-
mentiert)

RÖNTGEN-THORAX vom 9/76

Normal großes Herz, vermehrte basale und hiläre Gefäßzeich-
nung

EKG vom 29.10.76

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus, Indifferenztyp,
Vorderwandinfarkt im Folgestadium, linksventrikuläre RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II f

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
3 L.T.	Kombiniertes Aortenvitium mit überwiegender Stenose Aortenklappenvitium durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
13141/76	05.11.76	m	57 J.	168 cm	70,6 kg

<u>DIGITALIS:</u>	β-Acetyldigoxin	PLASMASPIEGEL (präoperativ)			
DOSIERUNG	0,3 mg/die			1,12	ng/ml
DAUER	seit Monaten (mind. 5/76)	MYOKARDSPIEGEL			
LETZTE GABE	> 12 h	0hr		29,03	ng/g ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: 10 mg Valium

STEROIDKÖRPER: ∅

LABOR vom 02.11.76
 K⁺ 3,8 Na⁺ 141 Ca⁺⁺ 4,9 Krea 1,1 HN 25

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: Nach 2 Min. 60 Watt Anstieg des li. Vorhofdrucks
 auf 45 mm Hg, bei 100 Watt auf 53 mm Hg bei einer
 Frequenz von 130/min. Pulmonalarterienmitteldruck
 in Ruhe 18 mm Hg (keine Messung bei Belastung)

RÖNTGEN-THORAX vom 02.11.76

Das Herz erscheint nicht wesentlich vergrößert, jedoch fällt
 eine starke Erweiterung der Aorta ascend. (Jet-Phänomen) auf

EKG vom 02.11.76

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus, Linkstyp, Zeichen
 der Linkshypertrophie, diffuse. vorwiegend li.-ventrikuläre
 RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: I / II f

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG				
4. F.S.	Koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Infarkt- rezidiv 6/76 (Hinterwand und Vorderwand) zweifacher aortokoronarer Venenbypass, Exitus in tabula				
AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
13664/76	15.11.76	m	54 J.	165 cm	65,2 kg
DIGITALIS:	β-Acetyldigoxin		PLASMASPIEGEL (präoperativ)		
DOSIERUNG	0,4 mg/die		0,84 ng/ml		
DAUER	seit 8/76		MYOKARDSPIEGEL		
LETZTE GABE	> 12 h		re. Ohr	23,89	ng/g ng/g
ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:			SONSTIGE:	Eryfer 2x2 Valium 15 mg	
STEROIDKÖRPER: ∅					
LABOR vom 14.11.76					
K ⁺ 4,8	Na ⁺ 139	Ca ⁺⁺ 4,9	Krea 1,0	HN	38
PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:					
SUBJEKTIV:					
OBJEKTIV: Bei 60 Watt Anstieg des Pulmonalarterienmittel- drucks auf 42 mm Hg, li. Ventrikel endsystolisch auf 107 ml vergrößert.					
RÖNTGEN-THORAX vom 8/76 (nach 14-tägiger Digitalispause)					
Kleines steilgestelltes Herz, jedoch vermehrte hiläre Strei- fenzeichnung 11.11.76: Altersentsprechender Thoraxorganbefund					
EKG vom 11.11.76					
Regelmäßiger Sinusrhythmus, Frequenz 64/min, Mitteltyp, inferoposterolaterale Infarktresiduen					
HISTOLOGISCHER BEFUND:			∅		

[illegible]

5	Kombiniertes Aortenvitium mit überwiegender Stenose
R.T.	III ; Aortenklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
13729/76	16.11.76	m	48 J.	180 cm	78,5 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,4 mg/die 0,95 ng/ml

DAUER seit Jahren MYOKARDSPIEGEL
(nachw. seit 4/76)

LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr	26,71	ng/g
				ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Eryfer 3x1

STEROIDKÖRPER: 0

LABOR vom 12.11.76

K ⁺	3,6	Na ⁺	141	Ca ⁺⁺	4,5	Krea	0,8	HN	15
----------------	-----	-----------------	-----	------------------	-----	------	-----	----	----

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmende Belastungsdyspnoe

OBJEKTIV: 6/76 bei 50 Watt pathologischer Anstieg des Pulmonalarteriendruckes (Höhe nicht dokumentiert)

RÖNTGEN-THORAX vom 12.11.76

Herzgröße noch im Normbereich, vermehrte Schattendichte des Aortenbandes

EKG vom 12.11.76

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus, Links- bis überdrehter Linkstyp, diffuse vorwiegend li.-ventrikuläre RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / III d

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
6 H.L.	Aortenklappenstenose III-IV, Klappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese und Schrittmacherimplantation

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
13988/76	19.11.76	w	68 J.	174 cm	52,4 kg

DIGITALIS: Digoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,25 mg/die 1,55 ng/ml

DAUER Monate bis Jahre MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 22,50 ng/g
ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: ISDN 4x1
Valium 10 mg

STEROIDKÖRPER: Spironolacton 3x50 mg

LABOR vom 18.11.76
K⁺ 4,2 Na⁺ 139 Ca⁺⁺ - Krea 1,2 HN 25

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: seit 1975 zunehmende Belastungsdyspnoe

OBJEKTIV: Beim Linksherzkatheter vom 25.10.76 systolischer
Druckgradient an der Aortenklappe 100-120 mm Hg

RÖNTGEN-THORAX vom 18.11.76

Ausgeprägte Vergrößerung des li. Ventrikels, starke Dilata-
tion der Aorta ascendens, geringgradige Verbreiterung des
Mediastinums (Gefäßschatten ?)

EKG vom 25.10.76

Sinusrhythmus mit zahlreichen SVES und polytopen VES, AV-Block
I°, überdr. Linkstyp / li.-ant. Hemiblock, inkompletter RSB
(inkompl. trifasc. Block), Zeichen der Linkshypertrophie mit
entsprechenden RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II d

NUMMER | DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG

7 | Koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Hinterwand-
infarkt 1975,
L.C. | zweifacher aortokoronarer Venenbypass

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
14413/76	29.11.76	m	60 J.	172 cm	70 kg

DIGITALIS: β-Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,4 mg/die 0,91 ng/ml

DAUER seit Monaten MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 38,64 ng/g
ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: ISDN 2x1
STEREODKÖRPER: ∅ Eryfer 2x2

LABOR vom 25.11.76
K⁺ 4,1 Na⁺ 144 Ca⁺⁺ 4,6 Krea 1,0 HN 16

PRAOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: Bei 70 Watt Druckanstieg im kleinen Kreislauf an
die obere Grenze der Norm (Druck nicht dokumentiert)

RÖNTGEN-THORAX vom 25.11.76

Altersentsprechender Thoraxorganbefund, das Herz ist nicht
vergrößert oder fehkonfiguriert

EKG vom 26.11.76

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus Linkstyp, inferiore
Infarktresiduen

HISTOLOGISCHER BEFUND: ∅

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
8	
B.C.	

Koronare Herzkrankheit
zweifacher aortokoronarer Venenbypass

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
14195/76	01.12.76	w	57 J.	159 cm	60 kg

<u>DIGITALIS:</u>	β-Acetyldigoxin	PLASMASPIEGEL (präoperativ)
DOSIERUNG	0,4 mg/die	1,36 ng/ml
DAUER	seit Monaten	MYOKARDSPIEGEL
LETZTE GABE	> 12 h	0hr 38,13 ng/g

<u>ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:</u>	SONSTIGE:	ISDN 5x1
STEREOKÖRPER: ∅		Dociton 2x8 mg
		Regelan 2x1
		Valium 20 mg

LABOR vom 30.11.76

K ⁺ 4,1	Na ⁺ 142	Ca ⁺⁺ 5,2	Krea 0,6	HN 13
--------------------	---------------------	----------------------	----------	-------

PRAOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: Keine Angabe (angiographisch wurden haemodynamisch relevante Koronarstenosen bei Ruhe-Angina gesichert)

RÖNTGEN-THORAX vom 30.11.76

Normal großes Herz ohne Fehlerkonfiguration, altersentsprechendes Aortenband

EKG vom 30.11.76

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus, Linkstyp, pathologisches Q in II und aVF mit nachfolgend gleichschenkelig gesenktem T, diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II d

NUMMER | DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG

9 | Vorhofseptumdefekt mit fehlmündender re. Pulmonal-
B.A. | vene,
Verschluß mit Patch

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
14497/76	01.12.76	w	56 J.	160 cm	66,8 kg

DIGITALIS: β-Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,2 mg/die 0,84 ng/ml

DAUER mindestens seit 7/76 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 36,34 ng/g
ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Isoptin 2x80 mg

STEROIDKÖRPER: ∅

LABOR vom 26.11.76
K⁺ 4,3 Na⁺ 143 Ca⁺⁺ 4,9 Krea 1,0 HN 20

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: Dyspnoe nach geringen Anstrengungen

OBJEKTIV: Pulmonalarterienmitteldruck in Ruhe 30 mm Hg
(Rechts-Links-Shunt 80%), Stauungs-RG

RÖNTGEN-THORAX vom 26.11.76

Sehr erhebliche Erweiterung der Pulmonalarterien im Rahmen einer sehr ausgeprägten Rezirkulation, deutlich betonte Ausflußbahn des re. Ventrikels mit erheblicher Prominenz auch des Pulmonalsegments, deutl. vorw. Rechtsherzvergrößerung

EKG vom 26.11.76

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflattern, 78-89/min, Sagittaltyp, kompletter Rechtsschenkelblock mit blockspezifischen RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: ∅

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
11	Aortenklappenstenose, Aortendilatation,
I.G.	Björk-Shiley-Prothese u. Keilexzision der Aorta ascendens

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
14624/76	02.12.76	m	56 J.	178 cm	63,0 kg

<u>DIGITALIS:</u>	ß-Acetyldigoxin	PLASMASPIEGEL (präoperativ)
DOSIERUNG	0,2 mg/die	1,18 ng/ml
DAUER	Monate - Jahre	MYOKARDSPIEGEL
LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr 28,24 ng/g ng/g

<u>ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:</u>	SONSTIGE:	Dociton 2x1 Zyloric 1x1
STEROIDKÖRPER: Ø		

<u>LABOR</u> vom 30.11.76
K ⁺ 4,0 Na ⁺ 141 Ca ⁺⁺ 4,7 Krea 1,0 HN 14

PRAOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: 10/76 , Pulmonalarterienmitteldruck 39 mm Hg,
Druckgradient an der Aortenklappe 26 mm Hg

RÖNTGEN-THORAX vom 30.11.76

Deutliche Vergrößerung des li. Vorhofs und Ventrikels,
Anzeichen für Lungenstauung

EKG vom 30.11.76

Regelmäßiger normfrequenter Sinusrhythmus, Indifferenztyp,
P sinistocardiale, Zeichen der Linkshypertrophie, intra-
ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung

HISTOLOGISCHER BEFUND: I / II f

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
12	Koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Hinterwand-
X.C.	infarkt 75 zweifacher aortokoronarer Venenbypass

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
14781/76	06.12.76	m	55 J.	167 cm	75,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,4 mg/die 0,64 ng/ml

DAUER mindestens seit 9/76 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 30,42 ng/g
ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:	SONSTIGE:	Bricanyl 3x1 Valium 10 mg Nitro b. Bedarf
STEROIDKÖRPER: $\emptyset$		

LABOR vom 02.12.76
 K^+ 4,0 Na^+ 144 Ca^{++} 5,0 Krea 1,2 HN 13

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: Dyspnoe bei Angina pectoris

OBJEKTIV: 9/76, schwere ischämische Linksinsuffizienz bei
1 Watt/kg Körpergewicht (keine Drucke dokument.)

RÖNTGEN-THORAX vom 02.12.76

Herzform und -größe noch im Normbereich, vermehrte Schatten-
dichte des Aortenbandes

EKG vom 01.12.76

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus, Steiltyp, Infero-
posteriorinfarkt, li.-ventrikuläre RPS, einzelne monotope
VES

HISTOLOGISCHER BEFUND: $\emptyset$

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
13	Aortenklappenstenose
B.H.	Aortenklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
14835/76	07.12.76	w	65 J.	157 cm	64,0 kg

<u>DIGITALIS:</u>	β-Acetyldigoxin	PLASMASPIEGEL (präoperativ)
DOSIERUNG	0,3 mg/die	0,93 ng/ml
DAUER	seit Monaten	MYOKARDSPIEGEL
LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr 30,41 ng/g ng/g

<u>ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:</u>	SONSTIGE:	Doriden 1x1
STEROIDKÖRPER:	Ø	

<u>LABOR</u> vom	03.12.76
K ⁺ 4,3	Na ⁺ 140 Ca ⁺⁺ 4,6 Krea 0,9 HN 14

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:	seit Jahren Belastungsdyspnoe
OBJEKTIV:	Druckgradient an der Aortenklappe 140 mm Hg (kein Pulmonalarteriendruck dokumentiert)

RÖNTGEN-THORAX vom 11/76

Mäßige Herzvergrößerung

EKG vom 03.12.76

Regelmäßiger normfrequenter Sinusrhythmus, AV-Block I°, Linkstyp, Zeichen der Linkshypertrophie mit erheblichen li.-ventrikulären RPS

<u>HISTOLOGISCHER BEFUND:</u>	II f / II d
-------------------------------	-------------

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
14	Aortenklappenstenose, Björk-Shiley-Prothese
I.N.	

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
14836/76	07.12.76	m	56 J.	167 cm	58,0 kg

DIGITALIS:	β-Acetyldigoxin	PLASMASPIEGEL (präoperativ)
DOSIERUNG	0,4 mg/die	2,50 ng/ml
DAUER	seit 6/76	MYOKARDSPIEGEL
LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr 85,04 ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:	SONSTIGE:	Skleromex 2x1 Lasix 2x1
STEROIDKÖRPER: Spironolacton 3x50 mg		

LABOR vom	03.12.76
K ⁺ 4,1	Na ⁺ 136
Ca ⁺⁺ 4,6	Krea 1,4
HN	27

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmende Belastungsdyspnoe

OBJEKTIV: katheteristisch noch geringer Druckgradienten an der Aortenklappe (keinerlei Befunde dokumentiert)

RÖNTGEN-THORAX vom 03.12.76

Neben einer li.-ventrikulären Vergrößerung läßt sich eine Rechtsbelastung nicht ausschließen, Anzeichen für Lungenstauung

EKG vom 03.12.76

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus, Mitteltyp, P sinistocardiale, Zeichen der Linkshypertrophie, li.-ventrikuläre RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II d

NUMMER | DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG

15 | Mitralstenose III
I.S. | Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
15007/76	07.12.76	w	51 J.	160 cm	60,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,4 mg/die 2,90 ng/ml

DAUER Monate - Jahre MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 20,09 ng/g

li. Pap. 52,02 ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Presomen 1x1

STEROIDKÖRPER: $\emptyset$

LABOR vom keine präoperativen Werte, da Not-OP
K⁺ Na⁺ Ca⁺⁺ Krea HN

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: seit Jahren Dyspnoe

OBJEKTIV: Pulmonalarterienmitteldruck 70 mm Hg in Ruhe

RÖNTGEN-THORAX vom 07.12.76

Bei Durchleuchtung war ein deutlich vergrößerter li. Vorhof erkennbar, der sich in den re. Vorhof wölbte, sonst keine Vergrößerung des Herzschattens

EKG vom $\emptyset$

1t. E-Bericht: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen von 100-120/min

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II d (Ohr I / II f (Pap.)

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
16	Koronare Herzkrankheit
L.C.	zweifacher aortokoronarer Venenbypass postop. Exitus durch Anteroseptalinfarkt

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
15171/78	14.12.76	w	67 J.	167 cm	81,1 kg

DIGITALIS: β-Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 0,98 ng/ml

DAUER mind. seit Anfang 11/76 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 20,87 ng/g
ng/g

<u>ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:</u>	SONSTIGE:	Dociton 3x40 mg
STEROIDKÖRPER: Ø		Adelphan-Esidrix 3x1
		ISDN 2x1

LABOR vom 09.12.76

K ⁺ 4,2	Na ⁺ 139	Ca ⁺⁺ 5,0	Krea 0,7	HN 16
--------------------	---------------------	----------------------	----------	-------

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: lt. Verlegungsbericht kompensierte Myokardinsuffizienz, keine Druckangaben vom Herzkatheter

RÖNTGEN-THORAX vom 11/76

linksbetontes Herz ohne Insuffizienzzeichen

EKG vom 10.12.76

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus, Indifferenztyp, diffuse, vorwiegend li.-ventrikuläre RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: Ø

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
17	Koronare Herzkrankheit
X.I.	dreifacher aortokoronarer Venenbypass
	Exitus 1 Tag postop. durch frische Myokardnekrosen

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
15579/76	20.12.76	m	52 J.	176 cm	85,0 kg

<u>DIGITALIS:</u>	β-Acetyldigoxin	PLASMASPIEGEL (präoperativ)
DOSIERUNG	0,3 mg/die	3,03 ng/ml
DAUER	seit Monaten	MYOKARDSPIEGEL
LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr 21,90 ng/g
		ng/g

<u>ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:</u>	SONSTIGE:	Dociton 3x1
		Elfanex 2x1
STEROIDKÖRPER: ∅		ISDN n. Bedarf

<u>LABOR</u> vom 18.12.76
K ⁺ 3,8 Na ⁺ 145 Ca ⁺⁺ 4,9 Krea 1,1 HN 20

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmend Belastungsdyspnoe auch b. Angina pectoris

OBJEKTIV: vom Linksherzkatheter 10/76 sind keine Befunde dokumentiert

RÖNTGEN-THORAX vom

fehlt

EKG vom 17.12.76

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus, beginnender Linkstyp, pathologisches Q in III u. aVF, ausgeprägte diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND:

∅

NUMMER | DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG

18 | Kombiniertes Mitralvitium mit vorwiegender In-
suffizienz,
V.E. | Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
10653/77	17.01.77	w	51 J.	164 cm	50,5 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 0,58 ng/ml

DAUER seit Jahren 3x1/2 Lanicor MYOKARDSPIEGEL
ab 8.12.76 1,5 Novodigal

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 33,60 ng/g
ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE:

STEROIDKÖRPER: Spironolacton 2x100 mg

LABOR vom 13.01.77

K⁺ 3,9 Na⁺ 139 Ca⁺⁺ 4,3 Krea 0,8 HN 14

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: seit 1975 wiederholt kardiale Dekompensationen

RÖNTGEN-THORAX vom 13.01.77

Deutliche Vergrößerung des li. Vorhofes und Verbreiterung des Herzens im Querdurchmesser, prominente Hilusgefäßzeichen ohne ausreichenden Hinweis für Lungenstauung

EKG vom 13.01.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen zwischen 68 - 95/min, Mitteltyp, diffuse RPS, einzelne monotone VES

HISTOLOGISCHER BEFUND:

III d / III d

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
19	Aortenstenose
T.F.	Aortenklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
10691/77	18.01.77	m	35 J.	170 cm	62,5 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 0,70 ng/ml

DAUER mind. seit Anf. 12/76 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 18,54 ng/g

ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: $\emptyset$

STEROIDKÖRPER: $\emptyset$

LABOR vom 14.01.77

K ⁺	3,9	Na ⁺	138	Ca ⁺⁺	4,5	Krea	1,0	HN	16
----------------	-----	-----------------	-----	------------------	-----	------	-----	----	----

PRAOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: Belastungsdyspnoe seit 4 Jahren, zuletzt vermehrt

OBJEKTIV: 12/76, Bei 80 Watt Anstieg des Pulmonalarterienmitteldrucks auf 48 mm Hg, systolischer Druckgradient an der Aortenklappe 120 mm Hg

RÖNTGEN-THORAX vom 14.01.77

Li. Vorhof und Ventrikel sind vergrößert, im Bereich des Aortenknopfes Anzeichen für Aortenelongation, Anzeichen für Lungstauung

EKG vom 14.01.77

Normfrequenter regelmäßiger Sinusrhythmus, überdrehter Linkstyp, Zeichen der Linkshypertrophie mit massiven, vorwiegend li.-ventrikulären RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: III f / III d

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
20	Koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Hinterwand- infarkt 1976
L.S.	einfacher aortokoronarer Venenbypass

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
10676/77	18.01.77	m	56 J.	172 cm	78,0 kg

<u>DIGITALIS:</u>	β-Acetyldigoxin	PLASMASPIEGEL (präoperativ)
DOSIERUNG	0,4 mg/die	0,64 ng/ml
DAUER	seit Monaten	MYOKARDSPIEGEL
LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr 24,94 ng/g

<u>ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:</u>	SONSTIGE:	Visken 3x1/2 ISDN 5x1
STEROIDKÖRPER: ∅		

<u>LABOR</u> vom 14.01.77	
K ⁺ 4,2 Na ⁺ 142 Ca ⁺⁺ 4,7 Krea 0,9 HN 14	

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:	Dyspnoe nach zwei Treppen langsam
OBJEKTIV:	keine Katheterbefunde dokumentiert

RÖNTGEN-THORAX vom 14.01.77

Unauffälliges Herz- und Gefäßband

EKG vom 14.01.77

Regelmäßiger Sinusrhythmus, Frequenz 63/min, Linkstyp,
inferiore Infarktresiduen

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II f

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
21 I.C.	Kombiniertes Mitralvitium mit überwiegender Stenose Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
10740/77	19.01.77	m	55 J.	170 cm	71,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,4 mg/die 1,19 ng/ml

DAUER Monate bis Jahre MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 57,39 ng/g
ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Baycaron 1x1
Bisolvon 3x2

STEROIDKÖRPER: $\emptyset$

LABOR vom 17.01.77
 K^+ 4,2 Na^+ 136 Ca^{++} 4,2 Krea 0,7 HN 13

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmende Belastungsdyspnoe

OBJEKTIV: bei 60 Watt Anstieg des Pulmonalarterienmittel-
drucks auf 30 mm Hg

RÖNTGEN-THORAX vom 17.01.77

Deutlich vergrößerter li. Vorhof und betonte re. Ausflusssbahn,
deutliche Zeichen für Lungenstauung

EKG vom 17.01.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen zwischen 50-86/min, li.-präcordial horizontale ST-Senkungen, monotone VES im Bigeminus

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II d

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
22	Kombiniertes Aortenvitium und Mitralstenose,
K.M.	zweifacher Klappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
11395/77	01.02.77	w	56 J.	163 cm	52,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 2,25 ng/ml

DAUER Monate bis Jahre MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr	132,91	ng/g
		li. Pap.	125,73	ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Lasix 1x1

STEROIDKÖRPER: Spironolacton 3x100 mg

LABOR vom 27.01.77

K ⁺	4,2	Na ⁺	139	Ca ⁺⁺	4,9	Krea	1,4	HN	32
----------------	-----	-----------------	-----	------------------	-----	------	-----	----	----

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: Dyspnoe schon beim Gehen

OBJEKTIV: 11/76, Anstieg des Pulmonalarterienmitteldrucks
von 30 auf 40 mm Hg bei 50 Watt

RÖNTGEN-THORAX vom 27.01.77

Li. Vorhof deutl. vergrößert, Herztaille verstrichen m. prominenter re. Ausflusßbahn bei wahrsch. auch vergrößertem re. Ventrikel u. Vorhof. Vermehrte Lungengefäßzeichnung, möglicherweise im Rahmen von Stauungsfibrose

EKG vom 27.01.77

absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen zwischen 54-62/min. Mitteltyp, Zeichen der Linkshypertrophie, diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / III d (Ohr)

NUMMER 23 M.X.	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG Mitralstenose III, Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese
------------------------------	--

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
11870/77	09.02.77	w	54 J.	168 cm	58,0 kg

DIGITALIS: β-Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 0,58 ng/ml

DAUER seit Monaten MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr	65,04 ng/g
		li. Pap.	45,94 ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Bisolvon 3x30 Tr.

STEROIDKÖRPER: Ø

LABOR vom 07.02.77

K ⁺	4,6	Na ⁺	144	Ca ⁺⁺	5,1	Krea	1,0	HN	16
----------------	-----	-----------------	-----	------------------	-----	------	-----	----	----

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmende Belastungsdynoe

OBJEKTIV: beim Rechtsherzkatheter 1/77 pathologischer
Druckanstieg pulmonal unter Belastung (lt. Ver-
legungsbericht)

RÖNTGEN-THORAX vom 07.02.77

Mitralkonfiguriertes vergrößertes Herz mit deutlich vergrößertem li. Vorhof, keine Stauungszeichen.

EKG vom 07.02.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen zwischen 62-72/min, Steiltyp, diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: II d/ II d (Ohr) I / II f (Pap)

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
24	Aorten- und Mitralvitium (Insuffizienz)
E.H.	zweifacher Klappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
12247/77	16.02.77	m	53 J.	174 cm	52,2 kg

DIGITALIS: β-Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,4 mg/die 2,44 ng/ml

DAUER seit Monaten MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 83,71 ng/g

li. Pap. 80,36 ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Lasix 2x1
 STEROIDKÖRPER: ∅ Euglucon 5 2x1
 Silubin ret. 1x1
 Baycillin 200 3x1

LABOR vom 14.02.77

K⁺ 4,6 Na⁺ 142 Ca⁺⁺ 4,7 Krea 0,8 HN 32

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: Dyspnoe nach 2 Treppen

OBJEKTIV: 1/77, Pulmonalarterienmitteldruck 32 mm Hg in Ruhe

RÖNTGEN-THORAX vom 14.02.77

Deutliche Anzeichen für Lungenstauung, Li. Vorhof und Ventrikel sind deutlich vergrößert, altersentsprechendes Aortenband.

EKG vom 14.02.77

AV-Block II⁰ Typ Mobitz, Frequenz zwischen 60-68/min, überdrehter Linkstyp, Zeichen der Linkshypertrophie, diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: I / II d (Ohr) I / II d (Pap.)

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
25 D.Q.	Aorten- und Mitralvitium (Insuffizienz) III, zweifacher Klappenersatz durch Björk-Shiley-Prothesen

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
12544/77	22.02.77	w	60 J.	159 cm	49,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,2 mg/die 1,79 ng/ml

DAUER seit Jahren MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr	52,21	ng/g
		li. Pap.	75,90	ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Lasix 1x1

STEROIDKÖRPER: Spironolacton 2x100 mg

<u>LABOR</u> vom 18.02.77					
K ⁺	4,5	Na ⁺	142	Ca ⁺⁺	4,7
				Krea	1,2
				HN	32

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmende Belastungsdyspnoe

OBJEKTIV: bereits 1973 und 74 durch Linksherzkatheterismus
nachgewiesen

RÖNTGEN-THORAX vom 18.02.77

Erheblich vergrößertes Herz mit Erweiterung aller Herzräume,
kein ausreichender Hinweis für Lungenstauung

EKG vom 18.02.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen von
55-65/min, überdrehter Linkstyp, Zeichen der Linkshypertrophie
mit massiven li.-ventrikulären RPS, einzelne monotone VES

HISTOLOGISCHER BEFUND:

Ø

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
26	Kombiniertes Mitralvitium III mit überwiegender Stenose,
I.K.	Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
12163/77	10.03.77	m	37 J.	172	76,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 0,99 ng/ml

DAUER seit Jahren MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 44,80 ng/g
li. Pap. 55,23 ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: $\emptyset$

STEROIDKÖRPER: $\emptyset$

LABOR vom 08.03.77
 K^+ 4,0 Na^+ 143 Ca^{++} 5,1 Krea 1,4 HN 22

PRAOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: Dyspnoe nach 200 m Gehen

OBJEKTIV: Jan. 77 Rechtsherzdekompensation mit Unterschenkelödemen und Lebervergrößerung, Pulmonalarterienmitteldruck 50 mm Hg in Ruhe (17.2.77)

RÖNTGEN-THORAX vom 2/77

Mitralkonfiguriertes Herz mit Stauungszeichen

EKG vom 08.03.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen von 74-104/min, Mitteltyp, (keine Hypertrophiezeichen, keine wesentlichen Endstreckenveränderungen)

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / III d (Ohr) 1 / II d (Pap)

27	Zustand nach Kommissurotomie 12/72 wegen Mitralstenose mit Reststenosierung IV
X.M.	Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese Exitus in tabula

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
12699/77	10.03.77	w	49 J.	168 cm	63,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG	0,3 mg/die	4,91 ng/ml
-----------	------------	------------

DAUER seit 1966 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE	> 12 h	li. Pap.	126,06	ng/g
				ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Bleminol 100 mg

STEROIDKÖRPER: Spironolacton 3x200 mg Colfarit 3x1

LABOR vom 08.03. / 10.03.77

K ⁺	4,1 4,5	Na ⁺	134 142	Ca ⁺⁺	4,5 4,6	Krea	1,6	HN	36
----------------	------------	-----------------	------------	------------------	------------	------	-----	----	----

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: Leber 6 QF unter dem Rippenbogen
2/77, Pulmonalarterienmitteldruck 52 mm Hg in
Ruhe

RÖNTGEN-THORAX vom 25.02.77

Mitral-konfiguriertes Herz mit Zeichen für Lungenstauung und rechtsseitiger Ergußbildung

EKG vom 28.02.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflattern mit Frequenzen um 70/min., beginnender Rechtstyp, inkompletter Rechtsschenkelblock, diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND:

I / II d (Pap.)

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
28	Mitralinsuffizienz III, Aorteninsuffizienz II,
F.C.	zweifacher Klappenersatz durch Björk-Shiley-Prothesen

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
13474/77	14.03.77	w	47 J.	160 cm	63,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 2,08 ng/ml

DAUER seit 12/76 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr	33,67	ng/g
		li. Pap.	72,31	ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Lasix 1x1

STEROIDKÖRPER: Spironolacton 2x100 mg

LABOR vom 09.03.77

K^+	3,9	Na^+	138	Ca^{++}	4,7	Krea	1,0	HN	16
-------	-----	--------	-----	-----------	-----	------	-----	----	----

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmende Dyspnoe

OBJEKTIV: 10.12.76, Pulmonalarterienmitteldruck in
Ruhe 38 mm Hg

RÖNTGEN-THORAX vom 09.03.77

Herz mitralkonfiguriert mit vergrößertem li. Vorhof und wahrscheinlich auch biventrikulärer Vergrößerung, geringe Anzeichen für Lungenstauung

EKG vom 09.03.77

Regelmäßiger Sinusrhythmus, Frequenz 100/min, Mitteltyp, Zeichen der Linkshypertrophie. diffuse, vorwiegend li.-ventrikuläre RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: Ø (Ohr) I / II d (Pap.)

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
29	Mitralstenose III-IV,
X.M.	Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
13610/77	15.03.77	m	54 J.	169 cm	55,0 kg

DIGITALIS: β-Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,2 mg/die 0,80 ng/ml

DAUER Monate bis Jahre MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE	> 12 h	re. Ohr	9,38 ng/g
		li. Pap.	56,71 ng/g

<u>ZUSÄTZLICHE MEDIKATION:</u>	SONSTIGE:	Lasix 1x1
		Presinol 3x1
STEROIDKÖRPER: Ø		Rastinon 1x1/2

<u>LABOR</u> vom	11.03.77
K ⁺ 5,0 Na ⁺ 137 Ca ⁺⁺ 4,3 Krea 1,3 HN 50	

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: 1973 myokardiale Dekompensation
 22.2.77 Pulmonalarterienmitteldruck in Ruhe
 46 mm Hg

RÖNTGEN-THORAX vom 11.03.77

Wahrscheinlich biventrikuläre Vergrößerung, li. Vorhof deutlich vergrößert, re. Ausflußbahn betont, ausgeprägte Lungenstauung

EKG vom 11.03.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen von 63-80/min, Mitteltyp, inkompletter Rechtsschenkelblock, Zeichen der Linkshypertrophie

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II d (Ohr) I / II f (Pap)

NUMMER | DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG

30

H.H.

Kombiniertes Mitralvitium, diffuse Koronarsklerose
Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
15241/77	18.04.77	w	60 J.	159 cm	57,3 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 3,03 ng/ml

DAUER seit Jahren MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 66,94 ng/g
li. Pap. 85,91 ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Lasix 1x1
Colfarit 2x1
STEROIDKÖRPER: Spironolacton 2x100 mg Bisolvon 2x1

LABOR vom 15.04.77
 K^+ 4,5 Na^+ 137 Ca^{++} 5,2 Krea 1,0 HN 28

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV:

OBJEKTIV: keine Werte dokumentiert. Lt. Rückverlegungs-
bericht v. 29.4.77: "Die erheblichen Beschwerden
der Pat. sind angesichts der von Ihnen ermittel-
ten Haemodynamik einsehbar".

RÖNTGEN-THORAX vom

Kein Rö-Befund

Lt. OP-Protokoll: "Intraoperativ fand sich ein etwas großer
li. Vorhof mit offensichtlich sehr dicker Wand bei Punktion".

EKG vom 15.04.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen um
100/min, Steiltyp, diffuse, vorwiegend li.-ventrikuläre RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II f (Ohr) I / II f (Pap)

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
31 B.R.	Kombiniertes Mitralvitium mit überwiegender Stenose Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
15558/77	25.04.77	w	51 J.	164 cm	67,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,3 mg/die 1,39 ng/ml

DAUER mind. seit 2/77 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 70,02 ng/g
li. Pap. 56,23 ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: $\emptyset$

STEROIDKÖRPER: $\emptyset$

LABOR vom 21.04.77
 K^+ 4,0 Na^+ 141 Ca^{++} 4,9 Krea 1,1 HN 16

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmende Belastungsdyspnoe

OBJEKTIV: 2/77, Pulmonalarterienmitteldruck in Ruhe
39 mm Hg, bei 60 Watt Anstieg auf 75 mm Hg

RÖNTGEN-THORAX vom 24.03.77

Vergrößerung des Herzens mit Hypertrophie des re. Ventrikels
und Anhebung der re. Ausflußbahn, vermehrte Lungengefäß-
zeichnung

EKG vom 21.04.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen um
70/min, Steiltyp, ausgeprägte diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: II f / II d (Ohr) I / II f (Pap)

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
32 H.M.	Kombiniertes Aorten- und Mitralvitium zweifacher Klappenersatz durch Björk-Shiley-Prothesen

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
15929/77	03.05.77	m	64 J.	174 cm	68,4 kg

DIGITALIS: β-Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,4 mg/die 2,29 ng/ml

DAUER Monate bis Jahre MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 96,18 ng/g

li. Pap. 89,36 ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Lasix 2x1
Kalinor 2x1
STEROIDKÖRPER: ∅ Baycillin 400 3x1

LABOR vom 28.04.77

K⁺ 4,1 Na⁺ 143 Ca⁺⁺ 5,1 Krea 1,0 HN 27

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmende Belastungsdyspnoe, Leberschwellung,
OBJEKTIV: Beinödeme
3/77, Pulmonalarterienmitteldruck in Ruhe
58 mm Hg, Druckgradient an der Aortenklappe
140 mm Hg

RÖNTGEN-THORAX vom 4/77

Erhebliche Herzvergrößerung, zentrale Lungenstauung

EKG vom 28.04.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen um 76/min, Mitteltyp, Zeichen der Linkshypertrophie, diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: III d / III d (Ohr) I / II d (Pap)

NUMMER | DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG

33 | Mitralklappenreststenose bei Zustand nach geschlossener Kommissurotomie wegen Mitralstenose 1969
L.M. | Klappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
16652/77	17.05.77	w	63 J.	165 cm	60,0 kg

DIGITALIS: β-Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,2 mg/die 1,69 ng/ml

DAUER Monate bis Jahre MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h re. Ohr 66,27 ng/g

li. Pap. 61,62 ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Tofranil mite 3x1
Colfarit 3x1

STEROIDKÖRPER: Spironolacton 3x50 mg

LABOR vom 12.05.77

K⁺ 5,0 Na⁺ 143 Ca⁺⁺ 5,0 Krea 1,3 HN 28

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: zunehmende Belastungsdyspnoe

OBJEKTIV: 2/77, Pulmonalarterienmitteldruck 55 mm Hg in
Ruhe mit Anstieg auf 80 mm Hg bei 30 Watt

RÖNTGEN-THORAX vom 17.01.77

Deutliche Vergrößerung des li. Vorhofes mit Dorsalverlagerung des Ösophagus, re. Ventrikel offenbar linksrandbildend, zentrale Lungenstauung

EKG vom 12.05.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen um 90/min, überdrehter Linkstyp, Zeichen der Linkshypertrophie, ausgeprägte diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: I / II f (Ohr) I / I (Pap)

NUMMER	DIAGNOSE / OPERATIVE BEHANDLUNG
34	Kombiniertes Mitralvitium
H.K.	Mitralklappenersatz durch Björk-Shiley-Prothese

AUFNAHME NR.	OP-DATUM	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
16646/77	17.05.77	m	58 J.	164 cm	58,0 kg

DIGITALIS: β -Acetyldigoxin PLASMASPIEGEL (präoperativ)

DOSIERUNG 0,4 mg/die 1,81 ng/ml

DAUER seit 1976 MYOKARDSPIEGEL

LETZTE GABE > 12 h li. Pap. 91,54 ng/g
ng/g

ZUSÄTZLICHE MEDIKATION: SONSTIGE: Urbason 2x8 mg
Isocillin Mega 2x1

STEROIDKÖRPER: $\emptyset$

LABOR vom 12.05.77
K⁺ 3,8 Na⁺ 138 Ca⁺⁺ 4,3 Krea 1,1 HN 21

PRÄOPERATIVE INSUFFIZIENZZEICHEN:

SUBJEKTIV: Ende 1976 Linksherzdekompensation

OBJEKTIV: 11/76, Pulmonalarteriendruck 45/15 mm Hg

RÖNTGEN-THORAX vom 12.05.77

Li. Vorhof deutlich vergrößert und betonte re. Ausflubahn,
mäßige Lungenstauung. Vd. a. Stauungsfibrose

EKG vom 12.05.77

Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen um
80/min, Steiltyp, diffuse RPS

HISTOLOGISCHER BEFUND: I / II f

7. Literaturverzeichnis

1. Aderjan R., N. Rietbrock:
Stellenwert von Konzentrationsmessungen zur postmortalen Klärung von Herzglykosid-Intoxikationen
Wandlungen in der Therapie der Herzinsuffizienz, Hrsg. N. Rietbrock, B. Schnieder, J. Schuster, 121 (1983)
2. Anderson K.E., A. Bertler, G. Wettrell:
Postmortem distribution and tissue concentrations of digoxin in infants and adults
Acta Paediatr. Scand. 64, 497 (1975)
3. Bodem G.:
Bestimmungsmethoden und klinische Interpretation von Digitalisblutspiegeln
Digitalistherapie, Hrsg. H. Jahrmärker, 38 (1975)
4. Brisse B., K.M. Müller, F. Bender, K. Harder:
Digoxinspiegel in verschiedenen Abschnitten des menschlichen Myokards
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 83, 1673 (1977)
5. Butler V.P. jr., J.P. Chen:
Digoxin-specific antibodies
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 57, 71 (1967)
6. Carroll P.R., A. Gelbart, M.F. O'Rourke, J. Shortus:
Digoxin concentrations in the serum and myocardium of digitalised patients
Aust. N. Z. J. Med. 3, 400 (1973)
7. Carruthers S.G., J. Cleland, J.G. Kelly, S.M. Lyons, D.G. McDevitt:
Plasma and tissue digoxin concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass
Brit. Heart J. 37, 313 (1975)
8. Coltart D.J., M. Howard, D. Chamberlain:
Myocardial and skeletal muscle concentration of digoxin in patients on long-term therapy
Brit. Med. J. 2, 318 (1972)

9. Coltart D.J., H.G. Güllner, M. Billingham, R.H. Goldman, E.B. Stinson, S.M. Kalman, D.C. Harrison:
Physiological distribution of digoxin in human heart
Brit. Med. J. 4, 733 (1974)
10. Coltart D.J., H.G. Güllner, M. Billingham, R.H. Goldman, E.B. Stinson, S.M. Kalman, D.C. Harrison:
Distribution of digoxin in the human heart
Postgrad. Med. J. 51, 330 (1975)
11. Doherty J.E., W.H. Perkins:
Tissue concentrations and turnover of tritiated digoxin in dogs
Am. J. Cardiol. 17, 47 (1966)
12. Doherty J.E., W.H. Perkins, W.J. Flanigan:
The distribution and concentration of tritiated digoxin in human tissues
Ann. intern. Med. 66, 116 (1967)
13. Doherty J.E.:
The clinical pharmacology of digitalis glycosides, a review
Am. J. Med. Sci. 255, 382 (1968)
14. Doherty J.E., J.K. Kane:
Clinical pharmacology of digitalis glycosides
Annu. Rev. Med. 26, 159 (1975)
15. Gorodischer R., W.J. Jusko, S.J. Yaffee:
Tissue and erythrocyte distribution of digoxin in infants
Clin. Pharmacol. Ther. 19, 356 (1976)
16. Güllner H.G., E.B. Stinson, D.C. Harrison, S.M. Kalman:
Correlation of serum concentrations with heart concentrations of digoxin in human subjects
Circulation 50, 653 (1974)
17. Haasis D., R. Larbig, R. Stunkat, H. Bader, H. Seboldt:
Radioimmunologische Bestimmung der Glykosidkonzentration im menschlichen Gewebe
Klin. Wochenschr. 55, 23 (1977)

18. Härtel G., K. Kyllönen, E. Merikallio, K. Ojala,
V. Manninen, P. Reissel:
Human serum and myocardium digoxin
Clin. Pharmacol. Ther. 19, 155 (1975)
19. Hasford J., J. Weinmann:
Die Verteilung von Digoxin im menschlichen Körper
Inaugural-Dissertation, Berlin (West) (1980)
20. Jogestrand T.:
Digoxin concentration in right atrial myocardium,
skeletal muscle and serum in man: influence of atrial
rhythm
Eur. J. Clin. Pharmacol. 17, 243 (1980)
21. Karjalainen J., K. Ojala, P. Reissel:
Tissue concentrations of digoxin in an autopsy material
Acta Pharmacol. Toxicol 34, 385 (1975)
22. Kramer W.G., R.P. Lewis, T.C. Cobb, W.F. Forester jr.,
J.A. Visconti, L.A. Wanke, H.G. Boxenbaum, R.H. Reuning:
Pharmacokinetics of digoxin: comparison of a two- and
a three-compartment model in man
J. Pharmkin. Biopharm. 2 (4), 299 (1974)
23. Krasula R.W., A.R. Hastreiter, S. Levitzky, R. Yanagi,
L.F. Soyka:
Serum, atrial, and urinary digoxin levels during cardio-
pulmonary bypass in children
Circulation XLIX, 1047 (1974)
24. Kuhlmann J., V. Kötter, E. v. Leitner, G. Arbeiter.
R. Schröder, N. Rietbrock:
Concentration of digoxin, methyl digoxin, digitoxin and
quabain in the myocardium of the dog following coronary
occlusion
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 287 (1975)
25. Morgan L.M., P.F. Binnion:
The distribution of 3H-digoxin in normal and acutely
hyperkalemic dogs
Cardiovasc. Res. 4, 235 (1970)

26. Müller H., E.H. Graul, L. Müller:
Digoxinbestimmung im Serum
Z. Kardiol. 64, 1123 (1975)
27. New England Nuclear, Instruction Manual:
Digoxin ^{125}I Radioimmunoassay Kit - RIANENTM
Solid Phase Assay System
North Billerica, Mass. (July 1976)
28. Okita G.T., P.J. Talso, J.H. Curry, F.J. Smith jr.,
E.M.K. Geiling:
Metabolic fate of radioactive digitoxin in human subjects
J. Pharmacol. Exp. Ther. 115, 371 (1955)
29. Okita G.T.:
Studies with radioactive digitalis
J. Am. Geriatr. Soc. 5, 163 (1957)
30. Park M.K., T. Ludden, K.V. Arom, J. Rogers, J.D. Oswalt:
Myocardial vs serum digoxin concentrations in infants
and adults
Am. J. Dis. Child. 136, 418 (1982)
31. Rietbrock I., H. Streng, R. Pesold:
Digoxinkonzentrationen im Plasma von Intensivpatienten
eines anästhesiologischen Krankengutes
Klin. Wschr. 56, 503 (1978)
32. Rietbrock N., J. Kuhlmann:
Pharmakokinetische und klinische Aspekte der Glykosid-
therapie
Med. Klin. 72, 435 (1977)
33. Rietbrock N., F. Oeff, K. Martin, J. Kuhlmann:
Glykosid-Konzentrationen im Plasma und Intoxikations-
häufigkeit nach β -Methyldigoxin und B-Acetyldigoxin
unter standardisierten Bedingungen
Herz/Kreisl. 10, 267 (1978)
34. Schüren K.P., N. Rietbrock:
Klinische Aspekte der Digitalisintoxikation
Internist. Prax. 17, 581 (1977)

35. Smith T.W., V.P. Butler jr., E. Haber:
Determination of therapeutic and toxic serum digoxin
concentrations by immuno assay
N. Engl. J. Med. 281, 1212 (1969)
36. Weinmann J., J. Hasford, J. Kuhlmann, P.H. Bippus,
J. Lichey, N. Rietbrock:
Digoxinkonzentrationen in Plasma und Gewebe
Med. Klin. 74, 613 (1979)

L E B E N S L A U F

Christian Gerhard Havestadt

- 26.01.49 geboren als zweiter Sohn
des praktischen Arztes
Dr. med. Reinhold Havestadt
und seiner Ehefrau Irmgard
geb. Göben, in Berlin-Schmar-
gendorf
- 05.02.69 Abitur am Arndt-Gymnasium
in Berlin-Dahlem
- SS 69 - WS 74/75 Studium der Humanmedizin an
der FU Berlin
- 06.02.75 Ärztliche Prüfung
- 01.05.75 - 31.07.76 Medizinalassistentenzeit
am Urban-Krankenhaus in
Berlin-Kreuzberg (Anästhesie,
Chirurgie, Innere)
- 29.07.76 Approbation als Arzt
- 01.12.76 - 30.09.79 Betriebsarzt beim Werkarzt-
zentrum der Berliner Wirtschaft
- 01.02.80 - 15.09.80 Assistenzarzt in der Inneren
Abteilung des Rittbergkranken-
hauses vom DRK
- 16.09.80 - 28.02.82 Assistenzarzt in der BfA-Klinik
Wannsee
- seit 01.03.82 Leiter des Fachgebiets Neuro-
physiologie im Institut für
Wasser-, Boden- und Lufthygiene
des Bundesgesundheitsamtes

Herrn Prof. Rietbrock danke ich für die Überlassung des
Themas und die Unterstützung der Arbeit, Herrn Dr. Lichey
und Herrn Dr. Weinmann danke ich für ihre kritischen Hin-
weise. Frau C. Laqua danke ich für die sorgfältige Rein-
schrift des Manuskripts.

